CONTRIBUTION **N° 36**

A L'ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS

PHYSIOLOGIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

DE L'URÉTHANE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de médecine de Montpellier

LE 2 JUILLET 1886

PAR

JEAN-MARIE-JOSEPH-ÉMILE CHANSOU

Né à Fronton (Haute-Garonne)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CENTRALE DU MIDI

(Hamelin Frères)

—

1886

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. CASTAN..... Doyen
GRASSET..... Assesseur

PROFESSEURS :

Clinique médicale	MM. DUPRÉ (✲ C. ✲).
Anatomie	BENOIT (O. ✲ ✲).
Clinique médicale	COMBAL (✲ ✲).
Clinique des maladies mentales et nerveuses..	CAVALIER (✲).
Physique médicale	MOITESSIER (✲).
Anatomie pathologique et histologie	ESTOR.
Médecine légale et toxicologie.....	JAUMES.
Clinique chirurgicale	DUBRUEIL (✲).
Chimie médicale et pharmacie.	ENGEL.
Hygiène	BERTIN-SANS.
Pathologie interne	CASTAN.
Thérapeutique et matière médicale.....	GRASSET.
Botanique et histoire naturelle médicale.	PLANCHON (✲✲).
Physiologie	LANNEGRACE.
Clinique obstétricale et gynécologie.....	L. DUMAS.
Clinique chirurgicale.....	TÉDENAT
Opérations et appareils.....	GRYNFELTT
Pathologie externe (Chargé du cours)...	CHALOT.

Doyen honoraire : M. BENOIT (O. ✲ ✲).

Profess. honor.: MM. MARTINS (O. ✲).

CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUES ANNEXES :

Clinique des maladies des enfants	MM. BATLLE, agrégé.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	GAYRAUD, agrégé.
Clinique des maladies des vieillards.....	HAMELIN (✲), agrégé.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM. GARIMOND	MM. CARRIEU	MM. REGIMBEAU (✲)
JACQUEMET	MAIRET	BLAISE
GAYRAUD	CHALOT	BAUMEL
DE GIRARD	BIMAR	VILLE
SERRE	MOSSÉ (✲)	GRANEL

M. F.-J. BLAISE, *secrétaire*.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. GRASSET, *président ;*
LANNEGRACE, professeur ;
MAIRET, agrégé ;
MOSSÉ, agrégé.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

E. CHANSOU.

A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

ET DE

MA GRAND'MÈRE CHANSOU

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

ET DE

MA GRAND'MÈRE MOUYCHARD

E. CHANSOU.

A MA TANTE, SŒUR ANTOINETTE CHANSOU

RELIGIEUSE DE SAINT-VINCENT DE PAUL A L'HOPITAL GÉNÉRAL
DE MONTPELLIER

A MON ONCLE, L'ABBÉ FRANÇOIS MOUYCHARD

A MON ONCLE, L'ABBÉ RAYMOND MOUYCHARD

CURÉ D'UNZENT

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

E. CHANSOU.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR GRASSET

E. CHANSOU.

A M. LE PROFESSEUR COMBAL

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HAMELIN

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BATLLE

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAIRET

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOSSÉ

A TOUS MES MAITRES

DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE TOULOUSE ET DE LA FACULTÉ DE MONTPELLIER

E. CHANSOU.

INTRODUCTION

Donner pour titre à ce travail : *Contribution à l'étude des propriétés physiologiques et thérapeutiques de l'uréthane* est déjà indiquer que nous n'avons pas la prétention d'avoir fait un exposé complet de l'histoire de ce médicament. Il en est de l'étude d'un agent thérapeutique comme de toute œuvre humaine : ce n'est que lentement, progressivement, qu'elle peut atteindre son développement complet. Il faut que chacun apporte sa pierre à l'édifice pour qu'il arrive au faîte et puisse recevoir son couronnement. C'est ce rôle modeste que nous avons ambitionné.

Nous avons voulu contribuer pour une part, si faible fût-elle, à l'étude d'une des classes de médicaments les plus utiles au médecin : la classe des hypnotiques, dont toute l'importance apparaît nettement dans ces paroles de Dujardin-Beaumetz à la Société de thérapeutique : « Nous devons accueillir avec empressement les remèdes analogues, de façon à être armés contre la souffrance ; car, selon l'expression d'Hippocrate, *soulager la douleur est une œuvre divine.* »

C'est à M. le professeur Grasset que nous devons la première idée de ce travail ; c'est grâce à la bienveillance avec laquelle il a mis à notre disposition son laboratoire et nous a prodigué ses conseils, que nous avons pu l'entreprendre et le mener à bonne fin. Tout ce que nous pourrions dire ici pour l'en remercier ne serait qu'une faible

expression des sentiments de reconnaissance que nous éprouvons et que nous garderons toujours.

Sans la bonne volonté avec laquelle MM. les professeurs agrégés Hamelin et Batlle nous ont permis d'essayer l'uréthane sur les malades de leurs services, nous n'aurions pas eu d'observation clinique personnelle à mettre dans notre thèse. Nous tenons à leur exprimer ici toute notre gratitude.

M. le professeur agrégé Mairet a bien voulu nous permettre d'assister à quelques-unes de ses expériences, et nous a ainsi aplani les difficultés du début; nous ne saurions trop l'en remercier.

Nous remercions aussi M. le professeur agrégé Mossé des marques de sympathie qu'il nous a témoignées pendant le cours de nos études à Montpellier. Nous sommes heureux de saisir cette occasion de lui dire que nous emporterons de sa bienveillance et de son amabilité pour ses élèves le meilleur souvenir.

Notre travail est divisé en trois parties. Dans la première, nous avons indiqué les points principaux de l'histoire pharmacologique de l'uréthane et donné un aperçu rapide des travaux antérieurs. La seconde est entièrement consacrée à l'étude des propriétés physiologiques de ce corps. Dans la troisième, après avoir énoncé les applications qu'il avait reçues en thérapeutique, nous avons exposé les résultats que nous avons obtenus nous-même chez les malades auxquels nous l'avons administré, et de ces divers faits essayé de déduire les indications de son emploi.

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS

PHYSIOLOGIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

DE L'URÉTHANE

PREMIÈRE PARTIE

PHARMACOLOGIE ET HISTORIQUE

On comprend en chimie, sous le nom générique d'*uréthanes*, une série homologue de corps qui sont les éthers de l'acide carbamique.

L'acide carbamique (CO^2 Az H^3) est un corps hypothétique, non encore isolé, et connu seulement par ses composés. Si, dans cet acide, on remplace une molécule d'hydrogène par un radical alcoolique, on obtient des éthers qui sont les uréthanes. Le premier, et longtemps le seul connu, fut l'uréthane éthylique (C^3 H^7 Az O^2); aussi prit-il le nom générique de la série, et l'on dit encore l'uréthane pour désigner l'éthyluréthane, comme l'on dit l'alcool pour désigner l'alcool éthylique. Par une singulière coïncidence, cet uréthane est jusqu'ici le seul auquel on ait reconnu une action thérapeutique sérieuse; plusieurs de ses

homologues ont été expérimentés à la clinique de Riegel, et n'ont donné aucun résultat.

L'acide carbamique et ses composés ont d'étroites connexions avec l'urée : de là vient leur nom d'uréthanes. Tous ces corps se rapprochent aussi du chloral, de la paraldéhyde, de l'acide valérianique, de l'hypnone, et l'on trouve entre ces diverses substances, qui ont une action thérapeutique analogue, une curieuse parenté chimique, très-bien mise en lumière par M. le professeur Grasset, dans l'un de ses articles mensuels de la *Semaine médicale*.

L'uréthane éthylique (éthyluréthane, carbamate d'éthyle), le seul dont nous devions nous occuper dans ce travail, a été découvert par Dumas en 1833. Il fut ensuite successivement étudié par Cahours, Liebig, Woelher, Gehrardt et Wurtz. Ce corps se présente sous la forme de cristaux rhomboïdaux, incolores, fondant à 55° et distillant à 180°. Il est très-soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther, et présente une tendance à cristalliser très-grande. On l'obtient, soit par l'action de l'ammoniaque sur le chloro-carbonate ou le carbonate d'éthyle, soit en traitant par la chaleur, dans un tube scellé, l'alcool aqueux saturé de chlorure de cyanogène. Après purification par plusieurs cristallisations successives, on a des cristaux larges, minces, transparents, d'une saveur assez agréable, piquante, laissant après elle une sensation de fraîcheur analogue à celle du nitrate de potasse.

On ne connaît encore aucun réactif caractéristique de l'uréthane ; les solutions de la plupart des sels métalliques sont restées insensibles à sa présence, et l'on serait bien embarrassé pour le retrouver dans l'urine.

Jusqu'à ces dernières années, l'uréthane n'était pas sorti du domaine de la chimie pure, lorsque, au mois de décembre 1884, Schmiedeberg, le premier, fit connaître à la Société médicale de Strasbourg le résultat de ses recherches physiologiques sur ce corps, et présenta à ses collègues des animaux endormis sous l'influence de l'uréthane. Quelque temps après, il fit une nouvelle communication sur le même sujet au 58e Congrès des naturalistes allemands, expérimentant devant l'assis-

tance, sur des lapins et des pigeons. A peine Schmiedeberg eut-il démontré l'action hypnotique de l'uréthane, que von Jaksch, assistant du professeur Nothnagel (de Vienne), et Jolly (de Strasbourg), l'employèrent chez l'homme et en obtinrent des résultats encourageants : ils lui reconnurent des propriétés hypnotiques certaines, et ne lui trouvèrent pas les actions secondaires fâcheuses des hypnotiques déjà connus (bromure de sodium, chloral, paraldéhyde).

A partir de ce moment, les travaux se multiplient. Au point de vue physiologique, Rumpf compare le chloral, la paraldéhyde et l'uréthane, dans leur action sur le sang. Le docteur Eloy (de Paris), M. le professeur agrégé Mairet et M. Combemale, interne de l'asile des aliénés de Montpellier ; enfin le professeur Coze (de Nancy), expérimentent l'uréthane sur divers animaux. Ce dernier fait ressortir son antagonisme avec la strychnine. Le côté thérapeutique n'est pas laissé en arrière : après von Jaksch et Jolly, Riegel (de Giessen) et ses assistants, Sticker et Hübner en Allemagne, Saundry et Myrtle en Angleterre, Richard et Eloy en France, l'emploient dans plusieurs cas d'agrypnie liée à des maladies diverses, chez des cardiaques, des tuberculeux, des brightiques, des dyspeptiques. Toujours, lorsque l'agrypnie ne provient pas de phénomènes douloureux, ils obtiennent un sommeil calme, exempt de rêves et de cauchemars, sans troubles digestifs ou céphaliques consécutifs. Enfin, Mairet et Combemale l'emploient à la clinique de l'Hôpital général de Montpellier dans divers cas d'aliénation mentale, et confirment les résultats obtenus par les autres expérimentateurs.

DEUXIÈME PARTIE

ACTION PHYSIOLOGIQUE

La plupart de nos expériences se rapportant à la fois à plusieurs points de l'histoire physiologique de l'uréthane, nous n'avons pas pu suivre l'ordre le plus logique, qui aurait été de mettre immédiatement à la suite d'une opinion émise les faits sur lesquels elle s'appuie. Nous commencerons cette étude par l'exposé des expériences, et nous énoncerons ensuite les quelques idées qu'elles nous ont inspirées. Nous étudierons successivement: *l'action générale* de l'uréthane, *son action locale, son action sur le système nerveux, sur les systèmes respiratoire et circulatoire, sur la calorification, sur les sécrétions, sur la pupille.* Dans un dernier chapitre *sur les synergiques et antagonistes* de l'uréthane, nous nous occuperons surtout de l'antagonisme de cette substance avec la strychnine, mise en évidence pour la première fois par M. le professeur Coze (de Nancy). Les expériences qui se rapportent à ce fait très-intéressant étant tout à fait spéciales, et n'ayant trait qu'à lui, pourront être renvoyées et trouveront leur place naturelle dans ce chapitre.

Expérience I. Grenouille. — Sur une grenouille, une injection hypodermique de 0 gr. 10 cent. d'uréthane amène immédiatement une diminution de la sensibilité et de la motilité dans le train postérieur; puis, progressivement, au bout d'un quart d'heure, anesthésie et paralysie complète des pattes de derrière, tandis que les bras sont hyperesthésiés. Cette hyperesthésie est passagère, diminue peu à peu; trois quarts d'heure après l'injection, la sensibilité a complétement disparu dans les bras, puis enfin le sommeil arrive.

Exp. II. Grenouille. — Le 17 mai, après avoir, sur une grenouille, fait une section de la moelle dans la région dorsale, nous laissons reposer l'animal en expérience pendant vingt minutes environ, pour laisser passer le choc traumatique. La plus petite excitation portée sur la partie située en arrière de la section donne lieu à des réflexes très-marqués et très-manifestement exagérés. On injecte à ce moment dans la cuisse droite 0 gr. 10 cent. d'uréthane en solution au dixième. L'exagération diminue très-rapidement, en commençant par le point où a été faite l'injection. Les excitations portées sur le train postérieur ne donnent plus aucune réaction, alors que celles portées sur les pattes antérieures déterminent des mouvements violents. Un quart d'heure après l'injection, tous les réflexes sont supprimés ; la résolution musculaire est complète. Les réflexes déterminés par l'excitation électrique des membres postérieurs, soit que l'on électrise la moelle en arrière de la section, soit que l'on électrise séparément chaque membre, sont beaucoup moins forts du côté où a été faite l'injection.

Cette expérience est répétée ce jour-là sur une autre grenouille, en ayant soin de faire l'injection, non plus sur la cuisse, mais sur la partie antérieure du corps, au-dessus de la section de la moelle ; les résultats sont les mêmes.

Exp. III. Grenouille. — Section de la moelle à 1 h. 14, le 31 mai. Les réflexes sont exagérés. — 2 h. 34 : Injection de 0 gr. 10 d'uréthane. — 2 h. 55 : Diminution des réflexes.— 3 h. 15 : Les réflexes sont complétement supprimés. Ils ont disparu d'abord dans la patte sur laquelle a été faite l'injection.

Exp. IV. Grenouille. — Le 4 juin, à 1 h., section de la moelle dans la région dorsale.— 1 h. 15 : Les réflexes sont très-exagérés dans le train postérieur. Injection dans la cuisse droite de 0 gr. 10 d'uréthane en solution à 1/3.— 1 h. 25 : Les réflexes sont complétement abolis dans les membres postérieurs ; ils ont disparu un peu plus tôt dans la patte où avait été faite l'injection : les bras réagissent très-bien aux excitations. — 1 h. 45 : Les bras réagissent encore aux excitations. — 2 h. 5 : Résolution musculaire complète.

Exp. V. Grenouille.— On isole les nerfs lombaires, l'on passe un fil au-dessous, et on lie toute la masse intestinale et vasculaire, de façon à intercepter toute communication vasculaire entre les parties antérieure et postérieure du corps, en conservant la communication nerveuse. Puis l'on injecte 0 gr. 10 centig. d'uréthane en solution à 1/10 dans la cuisse droite. La sensibilité disparaît presque instantanément dans le membre postérieur droit, puis dans le gauche.

L'électricité portée sur la cuisse droite, même sur le trajet du sciatique, ne détermine pas de contractions. Sur le mollet, contractions assez fortes. Du côté

gauche, contractions violentes dans la cuisse et le mollet. L'intensité des contractions est à peu près la même sur le mollet du côté droit et du côté gauche. Si l'on fait passer un courant très-fort sur le sciatique droit, on obtient des contractions violentes de tous les muscles du corps, sauf ceux du membre postérieur droit. Si l'on applique les électrodes soit sur les nerfs lombaires, soit sur la moelle, l'on obtient des contractions dans tous les muscles du corps, sauf ceux du membre postérieur droit.

Cette expérience est répétée le 20 mai, sur une autre grenouille, avec les mêmes résultats.

Exp. VI. Grenouille. — Le 21 mai, nous établissons une expérience comparative sur deux grenouilles. A l'une, on injecte 1 gr. d'eau dans la cuisse droite ; à l'autre, également dans la cuisse droite, 0 gr. 10 d'uréthane en solution à 1/3. Les nerfs lombaires ont été préalablement isolés et la masse intestinale liée comme dans l'expérience V. L'exploration électrique donne à peu près les mêmes résultats sur les deux animaux. Il y a chez tous les deux une diminution de la contractilité sur le point où a porté l'injection.

Exp. VII. Grenouille. — Le 4 juin, expérience comparative sur deux grenouilles. A la première, on injecte 0 gr. 30 cent. d'eau distillée ; à la deuxième, 0 gr. 10 cent. d'uréthane en solution à 1/3. Les injections sont faites sur les deux animaux dans le mollet droit. Au préalable, on avait isolé les nerfs lombaires et intercepté la circulation entre la partie antérieure et la partie postérieure du corps, comme dans les expériences V et VI.

Exploration électrique par les courants induits. Il faut arriver à la 9e division de l'appareil d'induction de Ranvier pour obtenir des contractions. A ce point, chez la 1re grenouille, il y a des contractions dans la patte gauche tout entière et dans la cuisse droite; rien dans le mollet droit. Chez la 2e, pas de contractions dans toute la patte droite; quelques contractions dans la gauche, mais moins que chez l'autre.

6e Division 1[2. — 1re grenouille : Contractions très-fortes dans toute la patte gauche et la cuisse droite; quelques contractions légères dans le mollet droit. — 2e grenouille : Les contractions sont plus fortes dans la patte gauche ; il y en a quelques unes très-légères dans la cuisse droite ; rien dans le mollet droit.

6e Division. — 1re grenouille : Les contractions du mollet droit sont très-marquées. — 2e grenouille : Pas de modification.

5e Division. — 1re grenouille : Contractions très-fortes sur tous les points des membres postérieurs. — 2e grenouille : Les électrodes, appliqués sur le mollet droit, font contracter la patte gauche. Pas de contractions dans les muscles du mollet.

4e Division. — 2e grenouille : Quelques contractions dans le mollet droit.

La bobine induite recouvrant complétement la bobine inductrice, les contractions sont encore très-peu marquées dans le mollet droit.

Exp. VIII. Cobaye (A); poids, 750 *gr.* — Après une injection de 0 gr. 20 d'uréthane en solution au cinquième, on observe d'abord un peu d'excitation ; puis, au bout d'un quart d'heure, de la parésie du train postérieur, une espèce d'apathie. Si l'on pique l'animal, il réagit mal et tardivement. Dans vingt minutes, il urine deux fois. On fait une nouvelle injection de 0 gr. 20 d'uréthane au bout de trente-cinq minutes. L'affaissement augmente. L'animal, mis sur le dos un quart d'heure après, a de la peine à se relever. Il répond cependant encore aux excitations, quoique difficilement. Il urine de nouveau, cinquante minutes après la seconde injection. On lui injecte à ce moment encore 0 gr. 20 d'uréthane. Le train postérieur se paralyse presque complétement. De temps en temps on observe quelques tremblements spontanés dans les membres. Pas de sommeil.

Le lendemain, l'animal est un peu engourdi ; il mange cependant très-bien et est complétement rétabli le deuxième jour après l'expérience. Il y a eu un petit abcès au niveau de l'une des piqûres.

Exp. IX. Cobaye (B); poids, 400 *gr.* — A 1 h. 54, on lui injecte sous la peau 0 gr. 40 d'uréthane. — 2 h. : Parésie dans les pattes postérieures. — 2 h. 2 : Mis sur le dos, il ne peut se relever. Tremblement léger des membres. — 2 h. 4 : Résolution musculaire ; les tremblements persistent. — 2 h. 14 : S'est endormi peu à peu. La sensibilité est intacte; il crie lorsqu'on le pique. Les tremblements sont plus marqués. — 2 h. 20: Contractions convulsives des muscles du cou. — 2 h. 22: Mouvements convulsifs des mâchoires. Hyperesthésie de l'oreille. — 2 h. 30: Tremblements dans presque tous les muscles. Ils sont surtout marqués dans les pattes qui ne sont pas appuyées sur la table. La sensibilité est intacte. Si on le pique, il se réveille. — 2 h. 33: Il essaye de se lever, mais ne peut y parvenir. — 2 h. 40 : Dort de nouveau d'un sommeil léger, dont il se réveille à la moindre excitation. A 4 heures, il dort encore.

Le lendemain, il est tout à fait remis. Il n'y a pas de phénomènes inflammatoires au niveau des piqûres.

Exp. X. Cobaye (A); poids, 750 *gr.* — Après injection hypodermique de 0 gr. 40 d'uréthane, on note, au bout de cinq minutes, un affaiblissement très-marqué des membres postérieurs, qu'il ne remue qu'avec peine. Après dix minutes, il y a une hyperesthésie généralisée, plus marquée cependant à la partie postérieure du dos, le long de la colonne vertébrale. Il y a une injection mani-

feste des vaisseaux de l'oreille. — 3 heures après l'injection, il est dans le même état d'affaissement, sans être arrivé au sommeil. Le lendemain, il est complétement rétabli.

Pas d'abcès au niveau des piqûres.

Exp. XI. Cobaye (B) ; poids, 400 *gr.*— On lui fait successivement, et en laissant un quart d'heure entre chacune, trois injections hypodermiques de 0 gr. 10 d'uréthane. La première amène un peu de parésie du train postérieur, la seconde augmente cette parésie et donne de l'hyperexcitabilité. Quelques minutes après la troisième, on le pique : il saute pour se soustraire à la piqûre, tombe sur le flanc et ne peut se relever. Peu à peu, il s'assoupit et s'endort. Piqué de nouveau un quart d'heure après, il se réveille, se lève et marche sur la table. L'impuissance musculaire a disparu ; cependant les muscles sont encore faibles, surtout dans les membres postérieurs. Dans l'espace de vingt minutes depuis la dernière injection, il urine trois fois. Au bout d'une demi-heure, on lui fait une nouvelle injection de 0 gr. 10, qui amène rapidement la résolution musculaire ; puis et successivement dans vingt-cinq minutes, des mouvements convulsifs des mâchoires d'abord, de la tête ensuite, enfin de tous les muscles du corps.

Le lendemain, il est complétement rétabli. Pas de phénomènes inflammatoires au niveau des piqûres.

Exp. XII. Cobaye (A); poids, 750 *gr.* — Avant l'expérience, la température est à 36°8. On lui injecte sous la peau 0 gr. 33 d'uréthane en solution à un tiers. Au bout d'un quart d'heure, il y a une parésie très-marquée du train postérieur. Une heure après l'injection, la température est à 36°3. Il y a eu un peu d'engourdissement, mais l'animal ne s'est pas endormi. La sensibilité est restée intacte. La pupille, qui avait été examinée avant l'injection, est examinée de nouveau : elle s'est dilatée, mais reste encore impressionnable à la lumière. Il y a du larmoiement.

Le lendemain, l'animal ne mange pas comme d'habitude et meurt la nuit suivante. Malgré la concentration de la solution employée, les injections n'ont déterminé ni eschares, ni abcès, ni induration.

Exp. XIII. Lapin. — On fait une injection hypodermique de 0 gr. 40 d'uréthane, qui amène une diminution de la sensibilité dans le train postérieur et une injection marquée des vaisseaux de l'oreille. Une demi-heure après, on fait une nouvelle injection avec 0 gr. 20 d'uréthane. La sensibilité est très-diminuée, mais pas abolie. Il paraît plutôt y avoir retard dans la perception qu'insensibilité vraie, et surtout altération de la faculté de se soustraire à l'excitation.

Exp. XIV. Lapin.— Le 28 mai, à 2 h. 5, injection de 0 gr. 50 d'uréthane en solution à un tiers. — 2 h. 18 : Lenteur dans les mouvements des pattes postérieures. Il urine. — 2 h. 37 : Hyperesthésie sur la partie postérieure de la colonne vertébrale. — 2 h. 53 : La pupille est dilatée. Nouvelle injection de 0 gr. 50 d'uréthane. — 3 h. 10 : Il est couché. — 3 h. 25 : Il urine assez abondamment. — 4 h. : Urine encore.

Il n'a pas dormi. Il n'y a pas eu de phénomènes inflammatoires au niveau des piqûres.

Exp. XV. Lapin. — Le 4 juin, on injecte à un lapin, à 2 h., 0 gr. 50 d'uréthane. La température est à 39°5. — A 2 h. 15, il y a de la parésie du train postérieur. On injecte de nouveau à ce moment-là 0 gr. 50 d'uréthane ; puis, à 2 h. 35, de nouveau la même dose.— A 3 h., résolution musculaire ; l'animal n'a pas dormi. T. 38°5.

Exp. XVI. Chien 4. — Le 25 mai, on lui fait une injection hypodermique de 3 gr. d'uréthane en solution à un tiers. Il y a d'abord un peu de parésie du train postérieur, un peu d'excitation passagère ; puis des bâillements, de la tendance au sommeil ; enfin l'animal s'endort, vingt minutes après l'injection, d'un sommeil léger, cédant au moindre appel et revenant dès qu'il est tranquille. La température n'est pas sensiblement modifiée. Dans l'espace de deux heures, après l'injection, l'animal urine deux fois. La nuit suivante, il a deux selles diarrhéiques.

Il n'y a pas de phénomènes inflammatoires au niveau des piqûres.

Exp. XVII. Chien 14.—T. 39°. Ingestionde 4 g. d'uréthane en solution à 1/3. Dort au bout d'un quart d'heure ; les pupilles sont dilatées. La température n'a pas varié. Il n'y a eu ni nausées, ni vomissements.

Exp. XVIII. Chien 7 ; *poids*, 16 *kil.* 500.—Ingestion de 4 gr. d'uréthane. Le bruit fait dans le laboratoire l'empêche de s'endormir. Le sommeil arrive seulement trois quarts d'heure après l'absorption, lorsque tout bruit a cessé. Pupilles dilatées. Ni nausées, ni vomissements.

Cette expérience, répétée plusieurs fois sur le même animal, donne les mêmes résultats, c'est-à-dire le sommeil très-nettement influencé par le bruit qui se fait autour de lui et contraction de la pupille. Il n'y a jamais de vomissements.

Exp. XIX. — Le 15 juin, au chien 12, pesant 16 kil., ayant vingt-quatre mouvements respiratoires à la minute et une température de 38°8, on fait

ingérer 6 gr. d'uréthane en solution à 1/3. — 1 h. 20 : Faiblesse du train postérieur. — 1 h. 22 : Somnolence. Il s'endort debout. — 1 h. 26 : S'assied sur le train postérieur. — 1 h. 30 : Se couche. Dort. — 1 h. 45 : Vingt mouvements respiratoires. — T. 38°8. Les pupilles sont dilatées. — 3 h. : Pupilles contractées. Dort encore. Pas de nausées, pas de vomissements.

Exp. XX. — Le même jour, chien 13, pesant 12 kil. 400. Dix-huit mouvements respiratoires. T. 39°1. — 1 h. 17 : Ingestion de 5 gr. d'uréthane, solution à 1/3. — 1 h. 25 : Somnolence. — 1 h. 30 : Dort. — 1 h. 45 : Vingt-deux respirations. T. 38°7. Les pupilles sont dilatées. — A 3 h., les pupilles sont contractées. Il n'a pas vomi, n'a pas eu de nausées.

Exp. XXI. Chien 13.— T. 38°8.—2 h. : Ingestion de 6 gr. d'uréthane. Sommeil au bout de cinq minutes. — 3 h. 25 : T. 38°. — 3 h. 30 : Urine très-abondamment.

Exp. XXII. Chien 12. — 1 h. : T. 39°. — 1 h. 15 : Ingestion de 4 gr. d'uréthane en solution à 1/3. — 1 h. 30 : Dort. — 2 h. 50 : T. 39°.

Exp. XXIII. Chien 13. — T. 38°8.— 1 h. 10 : Ingestion de 4 gr. d'uréthane. — 1 h. 45 : Dort. — 2 h. 10 : T. 38°6. Pupilles dilatées, plus sensibles à la lumière.

Expérience XXIV, Chien 12.— T. 38°8.— On prend le tracé cardiaque, puis on lui fait ingérer 6 gr. d'uréthane à 2 h. 30. — 3 h. : On prend de nouveau le tracé. Les pulsations sont augmentées de nombre ; il n'y a pas de modification dans la tension.— 3 h. 35 : Nouveau tracé, pulsations encore plus fréquentes. T. 38°3. — 4 h. : Nouveau tracé, augmentation de fréquence, élévation légère de la ligne d'ascension. — 4 h. 30 : Nouveau tracé. Les pulsations sont encore plus nombreuses ; la ligne d'ascension est tombée bien au-dessous de ce qu'elle était au commencement de l'expérience. Il y a eu, par conséquent, diminution dans l'énergie de la pulsation.

Expérience XXV.—Le lendemain, on renouvelle l'expérience avec les mêmes résultats. Augmentation dans la fréquence des battements, avec une légère augmentation de tension au début. Deux heures après l'ingestion, les battements sont toujours très-fréquents, mais la tension est très-abaissée.

Les trois expériences suivantes, ayant trait à l'action de l'uréthane

administré à doses toxiques, sont empruntées au travail de MM. Mairet et Combemale.

Expérience XXVI.— Le 20 février, en trois fois, à vingt minutes d'intervalle, on fait ingérer par la sonde œsophagienne, au chien n° 1, pesant 21 kilog. 500, ayant 11,5 °/₀ d'hémoglobine, 39°9 de température rectale, 21 gr. d'uréthane dans 325 gr. d'eau, soit 1 gr. par kil. du poids du corps.

Quelques minutes après la seconde prise, tristesse, plus de tentatives de fuite, légère parésie du train postérieur.

Dix minutes après la dernière prise, paralysie généralisée aux quatre membres, incomplète. Temp. rectale, 38°9. Sommeil cessant par le bruit, mais reprenant aussitôt ; pupilles dilatées, conjonctives injectées. Respiration peu atteinte ; sensibilité et intelligence conservées.

Vingt-cinq minutes après cette dernière prise, 38°3. Par l'introduction du thermomètre dans le rectum, enraidissement des pattes postérieures. Quelques tremblements des membres antérieurs et légère parésie des muscles respiratoires ; sommeil un peu moindre, un peu d'inquiétude. Inspiration difficile ; l'expiration se fait en plusieurs temps : l'animal tire la langue, est plus éveillé.

Une heure et quart après, 37°9 ; même sommeil ; nouvel enraidissement des membres pelviens, de deux minutes de durée, par l'introduction du thermomètre dans le rectum. La respiration est toujours très-difficile : tantôt l'inspiration est brusque, très-ample, et l'expiration saccadée en deux, trois, quatre temps, avec participation du cou et de la tête à ces secousses ; tantôt l'inspiration et l'expiration sont faibles, mais plus fréquentes. Miction très-abondante ; les yeux ne sont pas bien fermés.

Trois heures après, le chien reste paralysé du train postérieur ; dans des tentatives qu'avec son avant-train il fait pour se lever, il retombe lourdement par terre ; gémissements, défécation, plus de sommeil. Respiration avec les mêmes caractères. Temp. rectale, 36°8. Insensibilité. (On lui marche sur la queue sans provoquer de plaintes.)

Quatre heures et demie après, 37°5 ; aggravation de son état, respiration très-difficile ; pour respirer, mêmes caractères, exagérés toutefois, de l'inspiration et de l'expiration que plus haut ; l'animal fait tous ses efforts, mais le diaphragme ne joue pas, les muscles seuls du thorax agissent ; le chien ne peut dormir. Extension tétanique permanente de l'arrière-train ; insensibilité ; 37°5.

Six heures après, 37°5 ; même état, respiration très-pénible ; le sommeil est plus marqué ; miction abondante.

Le 21 février, dix-sept heures après, 18 respirations.

Vingt heures après, 37°6; l'arrière-train seul reste bien pris ; la respiration est toujours très-pénible.

Vingt-deux heures après, 38°3.

Vingt-quatre heures après, 38°8.

Vingt-cinq heures après, 38°4.

22 février.—Affaissé; respiration faible, mais toujours difficile. Le soir, il peut se lever sur son séant et retourne au chenil. N'a pas mangé.

23 février. —Triste, mais marche et se tient debout sans trop de peine; 11,5% d'hémoglobine.

27 février. — Un peu mieux, mais non complétement remis ; 12 % hémoglobine.

1er mars 1886. — Revient de mieux en mieux ; hémoglobine, 13 %.

Exp. XXVII. — Le 8 février 1886, à la chatte no 2, pesant 3 kilog., on injecte sous la peau 4 gr. d'uréthane, dans la quantité suffisante d'eau pour neuf seringues de Pravaz, soit 1 gr. 148 par kilogramme d'animal.

Immédiatement après les piqûres, parésie légère du train postérieur, s'aggravant progressivement, avec tendance au sommeil, qui devient de plus en plus complet.

Un quart d'heure après, efforts de vomissements et vomissements spumeux, jaunâtres, de faible quantité. A ce moment, la résolution est considérable, mais non complète. Tout à coup, sans cri initial, la tête est violemment agitée sur le cou, les jambes étendues, un vrai opisthotonos pendant lequel la respiration continue très-fréquente. Après l'enraidissement, suspension de la respiration et des battements cardiaques, perte de tout réflexe (oculo-palpébral) ; langue bleue, pâleur des cavités buccales. Puis reviennent, précipités, les battements cardiaques; ensuite la respiration, d'abord rare, puis fréquente (36) ; enfin la sensibilité. La résolution complète ne persiste pas tout à fait ; elle est bien moindre ; quelques mouvements spontanés se produisent. Temp., 38°2.

Demi-heure après, nouvelle convulsion tétanique de même caractère, et mort malgré la respiration artificielle. La température, pendant la convulsion, a monté à 38°4 et est redescendue à 38°2.

Autopsie une heure après. Congestion des membranes de l'encéphale, limitée aux scissures sylviennes et à la base ; congestion des plexus choroïdes, de la méninge du bulbe et des ventricules et de l'épendyme qui les réunit.

Aux poumons, teinte plus rosée qu'à l'ordinaire sur les divers points du parenchyme.

Au cœur, le ventricule droit est en diastole, le gauche en systole, sans altérations macroscopiques.

Foie plaqué de marbrures et suintant le sang noir à la coupe de tout le parenchyme.

Rate, pancréas, intestins et utérus, sans altérations.

Reins dégénérés (jaunâtres) dans la substance corticale, congestionnés et rosés sur la limite des deux substances. La vessie est également enflammée.

Exp. XXVIII. — Au chat no 3, pesant 3 kil. 460, le 8 février 1886, on injecte sous la peau 6 gr. d'uréthane, soit 1 gr. 73 par kilogramme du poids du corps, dans quantité suffisante d'eau à 25° environ, pour douze seringues de Pravaz.

La parésie du train postérieur est presque immédiate. L'animal reste couché, allongé ; mais, quoique les yeux soient à demi fermés, ne dort pas. Il ne peut suivre nos mouvements, mais voit lorsqu'on s'approche de lui, lorsqu'on le menace. Les excitations ne donnent lieu qu'à des froncements de sourcils. Un peu de bave.

Une heure après, la température a chuté progressivement de 38°5 à 37°9. La résolution musculaire a augmenté et s'étend à tout le corps. Obnubilation intellectuelle et sensorielle augmentée ; peu de réflexes (l'oculo-palpébral est lent et peu intense).

Deux heures après, il y a quelques mouvements spontanés de peu d'importance, coïncidant avec un léger enraidissement passager des muscles du cou ; puis l'animal retombe dans le coma.

Trois heures après, coma plus profond encore, bave, larmes. Temp. rectale, 38°2 ; pas de réaction (à peine le réflexe palpébral) ; résolution complète.

Sept heures après, même état ; 38°.

Le 9 février, seize heures après, coma moins profond ; suit un peu des yeux nos mouvements ; résolution, avec ceci de particulier que, lorsqu'on fait jouer les membres, au bout d'un certain temps, on sent de la résistance. Bave et larmes. Temp. rectale, 37°9 ; respiration moins faible et moins fréquente qu'hier soir.

Pendant la journée entière, sur le flanc, baigné de son urine et de sa bave ; coma, moindre résolution.

Le 10 février. — Un peu plus de force ; l'animal se traîne, gémit ; respiration lente.

Le 12 février. — Se tient debout, marche, somnolent.

Le 13 février. — Même état, mais ne mange pas ; larmoiement considérable, amaigrissement marqué.

Le 14 février. — A un peu plus de force ; respiration lente ; mouvements faciles, mais lents.

Le 15 février. — Plaintes fréquentes.

Le 16 février. — Trouvé mort, la tête dans une spume verdâtre, enraidi dans le décubitus latéral, sans signes de contractures agoniques.

A l'autopsie, congestion des os du crâne et de la pie-mère à la convexité du cerveau, moindre congestion à la base ; piqueté de la substance blanche, diminuant des pédoncules cérébraux à l'avant ; même piqueté des noyaux gris, congestion des plexus choroïdes, ramollissement des pédoncules. Points hémorrhagiques sous la plèvre viscérale de chaque côté et dans le médiastin ; même infiltration sans pus dans le parenchyme pulmonaire ; suffusions et mêmes points hémorrhagiques dans le péricarde viscéral, tant au niveau du ventricule que des oreillettes et des auricules. Rien à l'endocarde. Foie très-congestionné, reins irrités dans la substance médullaire. Rate et pancréas intacts ; vessie contenant urine jaune très-chargée, odorante. Loge de désorganisation avec induration du tissu cellulaire sous-cutané, non purulente, en l'un des points piqués.

CHAPITRE PREMIER

ACTION GÉNÉRALE

Les premiers phénomènes par lesquels l'uréthane manifeste sa présence dans l'économie varient un peu suivant les espèces animales chez lesquelles il est employé.

A dose faible, chez les animaux supérieurs, on n'observe pas d'action bien marquée ; à peine un peu de somnolence, si l'animal est tranquille et qu'aucun bruit extérieur ne vienne le distraire. Chez les animaux inférieurs, chez le lapin et le cobaye surtout, il y a une légère excitation.

A dose moyenne,—2 à 6 gr. chez le chien, 0,60 centig. chez le lapin,

0,20 centig. chez le cobaye, 0,05 centig. chez la grenouille,— il y a dans les espèces inférieures, après une courte période d'excitation, d'autant moins accusée que la dose est plus forte, des troubles parétiques des membres postérieurs. Ces troubles sont assez difficiles à caractériser. L'animal est immobile, il ne remue pas de lui-même. Les excitations sont perçues, mais elles n'amènent pas de réaction, ou il faut qu'elles soient très-intenses: c'est ainsi qu'une grenouille soumise à l'action de l'uréthane ne réagit pas lorsqu'on lui traverse la cuisse de part en part avec une épingle, et réagit au contraire très-bien si l'on frappe la même partie avec une baguette. Le pouvoir moteur est bien conservé; car si, par des excitations fortes et réitérées, on fait remuer l'animal, on voit des mouvements aussi forts qu'à l'état normal. Il semble que ce soit la faculté de produire ces mouvements qui soit émoussée. La période d'excitation qui précède cette période de dépression est apparente chez le lapin et le cobaye; elle consiste surtout en une hyperexcitabilité assez grande. Cette hyperexcitabilité est surtout marquée sur la tête, en particulier sur les oreilles, dont les vaisseaux deviennent en même temps très-apparents et gorgés de sang. La respiration paraît un peu plus active, les mouvements du cœur sont plus nombreux, la pupille est dilatée, la sécrétion urinaire plus abondante, la température abaissée de quelques dixièmes de degré. Le sommeil, chez ces animaux, arrive assez difficilement; il faut, pour le produire, des doses qui anéantissent presque complétement l'incitabilité nerveuse de la moelle.

Si nous arrivons à des espèces un peu supérieures, dont le type pour les expériences physiologiques est le chien, le tableau change un peu. Ici nous n'avons pas de période d'excitation, et nous observons d'emblée les troubles parétiques des membres postérieurs. C'est un peu de paresse, une espèce de torpeur médullaire; car, si on fait lever l'animal et qu'on le fasse marcher, après quelques pas tout cela disparaît, et il remue ses jambes aussi bien que s'il n'avait rien pris. Puis, et à bref délai, nous voyons apparaître un nouveau phénomène: c'est le sommeil. Ce sommeil est léger, très-facilement influencé par les causes extérieures: c'est ainsi que les animaux s'endorment plus

ou moins vite, selon que l'on fait plus ou moins de bruit dans la salle où ils se trouvent. Il arrive progressivement, précédé de bâillements, de somnolence. L'animal choisit la place où il se couchera. Lorsque le sommeil est arrivé, la moindre excitation le fait disparaître, et, lorsqu'elle cesse, l'animal se rendort. En somme, c'est un sommeil assez différent du sommeil chloralique, qui arrive parfois brusquement, surprend l'animal en quelque sorte, et le plonge dans une torpeur dont il est souvent difficile de le faire sortir. La respiration n'est pas notablement modifiée ; les pulsations cardiaques sont fréquentes ; la tension, légèrement augmentée au début, baisse ensuite ; il n'y a pas dans la température de changement très-sensible, peut-être un abaissement de 1 ou 2 dixièmes de degré. La pupille est aussi dilatée ; l'urine n'est pas plus abondante si la dose a été donné massivement ; au contraire, il y a diurèse si la substance est prise à doses filées.

Lorsque, comme l'ont fait Mairet et Combemale (exp. XXVI-XXVII-XXVIII), l'uréthane est donné en quantité considérable, 1 gr. par poids du corps de l'animal, les troubles paralytiques prennent une importance considérable, le sommeil ne se produit pas, ou dure très-peu ; il fait place à un état comateux, avec abolition de la sensibilité. L'animal est étendu les yeux ouverts, presque complétement paralysé ; la moindre excitation portée sur le train postérieur détermine un enraidissement des membres abdominaux ; dans certaines espèces même (chat), on a observé de véritables attaques tétaniques pendant lesquelles l'animal peut succomber. La respiration est saccadée ; la température baisse assez notablement. Cependant, malgré la gravité des phénomènes, l'animal peut guérir, mais la parésie du train postérieur persiste longtemps.

CHAPITRE II

ACTION LOCALE

L'uréthane a-t-il, comme le chloral, une action irritante locale?

Schmiedeberg avait noté une action irritante sur l'estomac, amenant des vomissements. D'après Huchard, on aurait observé une dénudation du derme; fait qui tendrait à prouver l'action irritante sur le tissu cellulaire, comparable à celle du chloral, et à faire rejeter les injections hypodermiques. Eloy dit que « les solutions concentrées provoquent, injectées sous la peau, l'altération et la chute des poils, des ulcérations et même des eschares; ces pertes de substance, il est vrai, ont bon aspect et se cicatrisent vite. » Pour Mairet et Combemale, l'action irritante locale de l'uréthane dissous dans l'eau est très-peu marquée; tandis qu'au contraire, lorsqu'il est en solution alcoolique, il détermine des phénomènes inflammatoires avec suppuration consécutive, qui doivent être évidemment mis sur le compte de l'alcool. Coze, de son côté, affirme que l'action irritante de l'uréthane est absolument nulle; il l'a injecté dans le péritoine, sans qu'il produise de l'inflammation.

Nous avons fait, pour notre part, un assez grand nombre d'expériences; nous nous sommes servi de solutions à des degrés divers de concentration, très-souvent de solutions à 1/3, qui étaient directement portées sur l'estomac au moyen de la sonde œsophagienne; nous n'avons jamais observé de vomissements.

Avec les injections hypodermiques, deux fois seulement nous avons trouvé, les jours suivants, des abcès au niveau des piqûres: une fois (exp. VIII) avec une solution à 1/5, une autre fois (exp. XXXV) avec

une solution à 1/3. Les deux fois, l'animal en expérience était un cobaye; jamais, ni chez les chiens, ni chez les lapins, nous n'avons pu noter de phénomènes inflammatoires déterminés par l'action locale de l'uréthane. Dans les deux cas où les piqûres ont déterminé des abcès, faut-il attribuer cela à la substance, à une idiosyncrasie particulière de l'animal, ou à des particules septiques portées par les instruments servant à faire l'injection? Nous ne saurions le dire. Quoi qu'il en soit, nous croyons pouvoir affirmer que, si l'uréthane a une action irritante locale, cette action est bien minime, et que les injections hypodermiques ne devraient en aucune façon être rejetées pour l'emploi thérapeutique de cette substance, si cet emploi était indiqué dans quelques cas particuliers. C'est même là une supériorité de l'uréthane sur le chloral. La voie stomacale n'en doit pas moins rester la voie ordinaire d'introduction de cette substance, il ne faut en aucune façon s'arrêter aux réserves formulées par Schmiedeberg, au sujet des vomissements possibles. N'ayant pas produit de vomissements en solution dans le double de son poids d'eau, elle ne peut guère en produire dans une potion où elle se trouvera beaucoup plus diluée. Du reste, aucun des médecins qui l'ont administré n'a observé, à la suite de son ingestion, des vomissements pouvant lui être attribués.

CHAPITRE III

ACTION SUR LE SYSTÈME NÉVRO-MUSCULAIRE

Comme on a pu le voir dans les quelques lignes que nous avons consacrées, au début de ce travail, à l'étude de l'action générale de l'uréthane, de tous les systèmes de l'économie, le plus directement

influencé par cette substance est le système nerveux. C'est uniquement comme hypnotique qu'il a été employé jusqu'ici, et la plupart des auteurs qui s'en sont occupés ont surtout fait ressortir son action sur le cerveau, laissant un peu dans l'ombre l'action sur la moelle ou ne la faisant venir qu'après l'action hypnotique, et en quelque sorte comme conséquence de cette dernière: seul, Cozé avait été amené, par ses expériences sur l'antagonisme de la strychnine et de l'uréthane, à indiquer que l'on devrait essayer celui-ci dans les cas de convulsions en général, et en particulier dans le tétanos. Nous croyons, pour notre part, que les termes doivent être renversés, et les expériences que nous avons faites nous ont conduit à admettre que l'uréthane porte d'abord son action sur les parties inférieures de la moelle, pour l'étendre ensuite à tout l'axe spinal, et en dernier lieu au cerveau.

Les premiers phénomènes par lesquels se manifeste l'action de l'uréthane sont des troubles parétiques des membres postérieurs. Un chien qui a absorbé de 3 à 4 gr. d'uréthane s'assied presque immédiatement sur ses pattes de derrière ; si on le fait marcher, on voit qu'il les traîne difficilement : il semble qu'il ne leur commande plus aussi bien, ou plutôt qu'elles répondent mal à l'incitation venue des centres. Cette lassitude s'étend peu à peu aux membres antérieurs; enfin, après un temps qui varie de vingt minutes à une heure, l'animal s'endort. Les mêmes phénomènes s'observent chez le lapin, le cobaye, la grenouille; avec cette particularité, notée par Mairet et Combemale, que les phénomènes paralytiques augmentent à mesure que l'on descend l'échelle animale, et, inversement, les phénomènes hypnotiques prennent le premier rang en arrivant aux espèces supérieures. Mais, même chez les animaux supérieurs, chez l'homme lui-même, nous pouvons dire que l'action de l'uréthane porte primitivement sur la moelle. Ici, il est vrai, les expériences physiologiques ne nous apporteront pas une preuve directe, puisque nous n'obtiendrons pas chez l'homme ces troubles parétiques des membres abdominaux si évidents chez le chien, le lapin et le cobaye. Mais la clinique viendra à notre aide, et nous verrons, dans le chapitre consacré aux actions thérapeutiques, l'uréthane donné

à des enfants ayant de l'incontinence nocturne d'urine améliorer très-notablement l'état de ces petits malades, en leur laissant toute leur vivacité intellectuelle. L'exagération de la sensibilité réflexe de la moelle, à laquelle sont liés ces troubles de la miction chez l'enfant, est détruite par l'uréthane, alors que le cerveau ne semble nullement influencé.

Veut-on une preuve clinique peut-être plus saisissante encore ? Nous pouvons la tirer des expériences de Mairet et Combemale. Ces auteurs, ayant donné l'uréthane à des malades atteints de manie, ont obtenu les résultats suivants : lorsque l'agitation est très-intense, l'uréthane, même administré aux doses *maxima*, ne produit aucun effet hypnotique et semble parfois augmenter l'agitation diurne. Lorsque l'agitation est moins intense, mais encore considérable, l'effet hypnotique est très-inconstant. Enfin, lorsque l'agitation est peu intense, l'uréthane procure constamment le sommeil ; et l'on peut voir ainsi chez un même malade, suivant l'intensité de l'agitation, l'uréthane réussir ou échouer. Plusieurs fois ils ont comparé chez un même malade l'action de l'uréthane avec celle du chloral. A la dose de 3 et 4 gr., cette dernière substance a amené le sommeil, alors qu'échouait la première. Cette insuffisance de l'uréthane dans les cas d'excitation maniaque, c'est-à-dire lorsque l'altération pathologique à laquelle on l'oppose siége dans le cerveau, la supériorité du chloral dans ce cas, prouvent bien que l'action primitive de l'uréthane n'est pas sur la cellule cérébrale. Mais suivons encore le travail de Mairet et Combemale, et, quelques lignes plus loin, nous allons trouver la démonstration directe de l'action de l'uréthane sur la moelle : « Enfin, disent ces auteurs, chez une malade (obs. VII) chez laquelle, dans les accès antérieurs, nous avons employé sans succès le chloral, l'uréthane a réussi. » Si nous nous reportons à l'observation VII, nous lisons :

M^me^ M...., trente-six ans, à l'asile depuis deux ans. Agitation maniaque entretenue par un érotisme se rattachant à des altérations physiques des organes génitaux.

Le chloral ayant échoué plusieurs fois contre l'insomnie de cette malade, on

donne pendant douze jours consécutifs 4 et 5 gr. d'uréthane : il se produit, pendant six à sept heures, un sommeil très-calme. A chaque ronde ou à tout bruit, la malade se réveille pour voir ce qui se passe, mais se rendort de suite ; cet état se maintient deux jours après la cessation du traitement. »

Il est évident que, dans ce cas, l'uréthane a agi en diminuant l'excitabilité réflexe de la moelle. Les altérations anatomiques des organes génitaux, par tiraillement ou compression des nerfs, déterminaient probablement une excitation du côté du centre génito-spinal, et c'est en diminuant l'excitabilité réflexe de cette partie que l'uréthane administré par MM. Mairet et Combemale a supprimé du même coup et l'érotisme et l'agitation maniaque qui y était liée.

De tous ces faits, nous pouvons, ce nous semble, légitimement conclure que l'uréthane exerce primitivement son action sur la moelle plutôt que sur le cerveau. Mais cela ressort, d'une façon encore beaucoup plus évidente, des expériences que nous avons faites sur la grenouille pour élucider cette question.

Si (exp. II, III et IV), répétant une expérience de physiologie bien connue, nous prenons une grenouille, et que nous lui sectionnions la moelle dans la région dorsale, nous obtiendrons, une fois le choc traumatique passé, une exagération très-manifeste des réflexes dans tout le train postérieur. A ce moment, injectons-lui sur n'importe quel point du corps 10 centigr. d'uréthane, nous voyons, au bout d'un temps très-court, les réflexes complétement supprimés sur les points mêmes où ils étaient tout à l'heure si exagérés. L'on ne peut par conséquent pas dire que l'action de l'uréthane n'arrive à la moelle que transmise par le cerveau ; car dans nos expériences, la communication étant interrompue entre les deux parties de l'axe cérébro-spinal, les réflexes devraient rester exagérés.

Une autre preuve peut se tirer de l'antagonisme de l'uréthane avec la strychnine. D'après les expériences de Coze, en effet ; d'après celles que nous avons faites nous-même et que nous analyserons plus loin, l'uréthane paraît être un antagoniste de la strychnine. Aujourd'hui tout le monde est à peu près d'accord sur le mode d'action de cet al-

caloïde: c'est en augmentant la sensibilité réflexe de la moelle qu'il amène les contractions tétaniques violentes qui caractérisent ses effets sur l'économie; il est, par conséquent, infiniment probable qu'une substance qui est son antagoniste agit, elle aussi, surtout sur la moelle. Et si nous voulons une certitude encore plus absolue, reportons-nous aux expériences XXXI-XXXII et XXXIII, que nous donnons plus loin; nous verrons l'uréthane, injecté à une grenouille en plein strychnisme, arrêter les contractures d'abord dans les membres postérieurs, et généraliser ensuite peu à peu son action à tout le corps. Le lendemain, l'uréthane s'éliminant plus rapidement que la strychnine, le strychnisme reparaît, mais dans la partie antérieure du corps seulement, et tout l'uréthane qui reste encore dans l'économie semble s'être accumulé sur la partie inférieure de la moelle, pour annihiler encore en ce point les effets de son antagoniste. Ces raisons nous paraissent suffisantes pour admettre que la moelle est la première à ressentir les effets de l'uréthane introduit dans l'organisme. Est-ce à dire pour cela que nous voulions refuser à cette substance toute action sur le cerveau? Non, certainement, et nous sommes au contraire persuadé qu'il exerce sur lui une action puissante. Du reste, les beaux résultats qu'il a donnés dans les cas d'insomnie les plus divers ne nous permettraient pas de soutenir une pareille théorie. Nous avons seulement voulu établir que, contrairement à ce qui a lieu pour d'autres hypnotiques, l'action sur la moelle est la première et la plus intense. Cela nous a paru avoir, au point de vue thérapeutique, une importance très-grande. En effet, lorsque nous voulons agir uniquement sur la moelle; lorsque surtout, comme dans le tétanos, pour arriver à annihiler l'hyperexcitabilité médullaire, nous sommes obligés d'employer des doses très-élevées du médicament que nous lui opposons, il n'est pas indifférent de savoir si ce médicament exercera surtout son action sur la moelle ou sur le cerveau. Dans le second cas, nous aurons les mains liées en quelque sorte; car, en voulant affaiblir l'excitabilité de la moelle qui est exagérée, nous risquons fort de détruire celle du cerveau qui ne l'est pas, et d'être ainsi très-nuisibles au malade.

Outre cette action sur les centres nerveux, l'uréthane exerce-t-il une influence locale sur les nerfs ou les muscles avec lesquels il se trouve directement en contact? Nous avons fait, pour répondre à cette question, quelques expériences rapportées plus haut sous les numéros V, VI et VII.

Déjà nous avions observé (exp. II, III et IV), en injectant de l'uréthane à des grenouilles après section de la moelle, que l'exagération des réflexes disparaissait d'abord dans le point où avait été faite l'injection, puis progressivement dans tout le train postérieur. Ce fait nous portait à penser que l'uréthane avait une action locale sur les conducteurs nerveux. Pour établir cela d'une façon encore plus certaine, nous injectâmes de l'uréthane à une grenouille, après avoir isolé les nerfs lombaires et lié toute la masse intestinale et vasculaire, laissant ainsi subsister la communication nerveuse, et interrompant complétement la circulation entre les membres postérieurs et le reste du corps.

De cette façon, l'uréthane injecté dans l'une des pattes postérieures ne pouvait arriver ni au cerveau, ni à la moelle; et, si nous observions une diminution de la sensibilité, il faudrait évidemment l'attribuer à une action toute locale. Cette diminution de la sensibilité se produisit en effet. Seulement, comme on pourra s'en rendre compte en comparant entre elles les trois expériences V, VI et VII, lorsque nous voulûmes serrer les faits d'un peu plus près, nous vîmes qu'il fallait attribuer une grande partie de l'effet produit à la présence de l'eau, qui, la circulation étant interrompue, n'était pas absorbée et imbibait les tissus sur lesquels l'avait portée l'injection.

Dans une dernière expérience (exp. VII), faite comparativement sur deux grenouilles, nous injectâmes en même temps chez toutes deux une quantité de liquide absolument la même, 0 gr. 30 cent.: l'un des liquides était de l'eau distillée, l'autre une solution d'uréthane au tiers. La réaction à l'électricité se faisait moins bien dans le point injecté chez les deux grenouilles; seulement, chez celle qui avait reçu de l'eau distillée, les contractions arrivèrent plus tôt, à mesure que nous aug-

mentions la force du courant induit; en outre, cette altération porta, chez elle, exclusivement sur le point où avait été faite l'injection; tandis que, chez l'autre, elle s'étendit au membre tout entier. L'uréthane a, par conséquent, une action locale réelle, s'exerçant sur les nerfs ou plutôt sur les terminaisons nerveuses, et pas du tout sur les muscles. Cela résulte des expériences de Coze, qui, explorant les muscles par l'électricité, a trouvé l'amplitude du tracé de la contraction diminuée lorsqu'il les actionnait par les nerfs, et conservée lorsqu'il les actionnait directement.

Mais cette influence locale est tellement minime, qu'elle nous paraît n'avoir aucune importance au point de vue des applications thérapeutiques, et être par le fait absolument négligeable.

Cette triple action de l'uréthane sur la moelle, sur le cerveau et sur les terminaisons nerveuses, étant admise, si nous voulons établir une comparaison entre l'uréthane et le chloral, nous voyons qu'il existe entre ces deux substances des différences assez notables, qui pourront servir à établir les indications respectives de chacune d'elles. Tous les auteurs sont unanimes à admettre que le chloral exerce tout d'abord son action sur le cerveau. « L'hydrate de chloral, dit le *Dictionnaire de thérapeutique* de Dujardin-Beaumetz, influence d'abord la substance grise des hémisphères cérébraux ; l'organe de la pensée est d'abord frappé par lui ; les organes qui président à la connaissance et à la conscience subissent d'abord son action sans se paralyser, quand la dose n'est qu'hypnotique; mais, à dose anesthésique, la cérébration disparaît; l'être ne peut pas être réveillé: il est plongé dans une insensibilité absolue. » Cette suppression complète de la cérébration est très-manifeste dans nos expériences XXXVI et XXXIX, où nous voyons des chiens, après absorption de 4 et 6 grammes de chloral, tomber comme assommés sous l'influence du médicament, alors qu'au même moment d'autres chiens, ayant absorbé la même quantité d'uréthane (exp. XXXVII et XXXVIII), s'endorment peu à peu, physiologiquement, et se réveillent au moindre bruit. L'action sur la moelle ne vient qu'ensuite ; le premier acte est une espèce de sidération du cerveau, d'anéantissement complet de la volonté.

Mais tout cela ressortira bien mieux; la différence profonde qui existe entre l'uréthane et le chloral sera beaucoup plus manifeste lorsque nous les aurons comparés dans leur manière d'agir sur les centres nerveux, surtout dans la façon dont ils procurent le sommeil.

La question du sommeil naturel et du sommeil produit par les substances médicamenteuses est à l'ordre du jour depuis la découverte récente de bon nombre d'hypnotiques. Chaque fois qu'un nouvel agent pouvant produire le sommeil est mis en avant, des discussions s'élèvent, à propos de son mode d'action, sur le mécanisme de cet acte physiologique. Les uns, en petit nombre aujourd'hui, ne veulent voir que de la congestion cérébrale; les autres, au contraire, veulent que ce soit de l'anémie, et enfin un troisième groupe considère ces changements dans la circulation cérébrale comme devant être mis au second plan, et fait jouer le principal rôle dans la production du sommeil aux modifications de la cellule nerveuse, amenant à leur suite, mais comme conséquence et non plus comme cause, des changements dans la circulation du cerveau. L'uréthane a d'autant moins échappé à la loi générale qu'il ne venait pas seul, et qu'avec lui et en même temps que lui étaient étudiés deux autres hypnotiques : l'hopéine et l'hypnone.

La communication de M. Huchard a donné lieu, au sein de la Société de thérapeutique, à une importante discussion sur les hypnotiques et sur le sommeil. M. Dujardin-Beaumetz déclare qu'à son avis « un bon hypnotique, pour procurer le sommeil physiologiquement, doit agir sur l'élément nerveux tout d'abord, et ensuite sur la circulation du cerveau et de la moelle, qu'il diminue. » M. Huchard prononce ensuite quelques paroles pleines de vérité et de sens clinique. Malgré que la citation puisse paraître un peu longue, nous ne résistons pas au désir de reproduire textuellement ces paroles de M. Huchard, parce qu'elles nous semblent donner la note vraie au milieu des théories diverses émises pour exprimer la production du sommeil.

« La question du sommeil, dit M. Huchard, est une des plus difficiles à résoudre, au double point de vue physiologique et pathologique, et je pense, avec les auteurs les plus récents qui se sont intéressés à

ce sujet, qu'on a fait jouer un rôle trop important à l'état de la circulation cérébrale.....

» Pour l'explication du sommeil physiologique, l'état de la circulation cérébrale ne présente pas une importance primordiale. Si les faits de Durham et d'Hammond, si les belles expériences de Mosso, démontrent de la façon la plus formelle que, pendant le sommeil, le cerveau est dans un état d'anémie relative, on ne peut refuser à la cellule cérébrale un rôle prépondérant pour l'accomplissement de cette fonction. Le cerveau qui sommeille est analogue à un muscle fatigué ; et, comme Obersteiner et Preyer l'ont démontré, si le muscle en état de fatigue ne fonctionne plus, c'est en raison des produits de désassimilation que son travail a accumulés dans ses fibres et qui entravent ainsi sa circulation et sa nutrition. Il en est de même du cerveau : comme le dit si bien Mathias Duval, la substance de cet organe, comme celle d'un muscle fatigué, se trouve encombrée par une certaine quantité de déchets organiques, dont la présence arrête pour un moment le fonctionnement de l'activité cérébrale, laquelle ne peut reparaître, comme l'irritabilité musculaire, que lorsque le repos a permis l'élimination de tous ces déchets.

» Il en résulterait donc que cet état particulier de la cellule cérébrale est primitif, et que les modifications circulatoires ne sont que secondaires. Ce qui prouve le bien-fondé de cette opinion, c'est qu'en clinique on peut faire dormir tantôt avec des calmants, tantôt au contraire avec des excitants du cerveau ; et tout le monde sait que le meilleur moyen de provoquer le sommeil chez les vieillards, les débilités, les convalescents d'une longue maladie, consiste à leur administrer, en temps opportun, une bonne tasse de café ou un petit verre d'eau-de-vie.

» On peut encore mettre à profit les belles recherches de Claude Bernard pour savoir ce qui se passe dans le cerveau pendant le sommeil, par analogie avec les phénomènes qui se produisent dans d'autres organes. Il existe pour le célèbre physiologiste deux sortes de circulation dans les glandes : une circulation *nutritive* et une circulation *fonctionnelle*. Pendant l'état de repos, pendant le *sommeil* des

appareils glandulaires, la circulation fonctionnelle diminue considérablement, tandis que la circulation nutritive persiste avec toute son activité. Il en est certainement de même pour le cerveau.

» Pour ce qui est du sommeil provoqué, l'opium et les divers hypnotiques agissent différemment selon les cas, selon les individus ; leurs effets sont également variables chez le même individu, selon ses dispositions du moment ; mais, dans la plupart des cas, l'état ischémique des centres nerveux ne me paraît pas absolument nécessaire pour atteindre ce résultat, et l'on s'exposerait à bien des insuccès si l'on établissait les indications de tel ou tel hypnotique sur l'état si variable de la circulation cérébrale. »

Avoir cité ces paroles, c'est déjà nous être rangé dans le camp de ceux qui font jouer à la cellule nerveuse le principal rôle dans la production du sommeil, et avoir dit que, pour nous, l'uréthane porte probablement son action sur les cellules nerveuses, soit de la moelle, soit du cerveau. Nous pourrions faire un raisonnement analogue à celui que nous avons fait plus haut pour établir l'action de l'uréthane sur la moelle, et dire que, l'uréthane étant l'antagoniste de la strychnine et celle-ci agissant sur la cellule nerveuse, il est infiniment probable que l'uréthane agit sur le même élément. D'un autre côté, les faits cliniques viennent à l'appui de cette manière de voir. MM. Mairet et Combemale, partisans de l'action congestive de l'uréthane sur les centres nerveux, se sont demandés s'il n'exercerait pas exclusivement son action dans les cas d'aliénation mentale liés à de l'anémie cérébrale. « Les faits, disent-ils dans leur communication à l'Académie des scien-
» ces, nous ont démontré qu'il n'en est pas ainsi. En effet, d'une part,
» nous avons vu le sommeil être procuré à des malades chez lesquels
» l'insomnie s'accompagnait de phénomènes congestifs de l'encéphale ;
» et, d'autre part, nos recherches nous prouvent que ce sommeil est
» indépendant de la circulation générale : les lésions cardiaques ne le
» favorisent ni ne l'entravent. Un autre élément que la circulation doit
» donc intervenir pour expliquer l'action hypnotique de l'uréthane. »
Pour eux, c'est surtout dans les cas où la nutrition générale est alté-

rée et où la cellule nerveuse, mal nourrie, est affaiblie,—d'où non-seulement surexcitation cérébrale, mais encore éréthisme nerveux plus ou moins considérable,—que l'uréthane produit le sommeil, lequel serait, par conséquent, lié à une action sur la cellule nerveuse.

Coze a trouvé que le sang artériel, pendant l'action de l'uréthane, a conservé toute sa rutilance ; il renfermerait même un peu plus d'oxygène. La capacité respiratoire est augmentée, la quantité d'hémoglobine plus considérable. Ces résultats le conduisent à émettre l'hypothèse suivante : le sang retenant plus d'oxygène cède ce gaz moins facilement au système nerveux, et contribue ainsi à l'action dépressive produite. Ce ne serait plus alors sur le système nerveux lui-même qu'agirait l'uréthane, mais sur le globule rouge ; et, les modifications produites dans celui-ci lui faisant céder moins facilement l'oxygène à la cellule nerveuse, celle-ci cesserait de fonctionner et le sommeil se produirait. Nous avouons ne pas bien comprendre la nécessité de faire intervenir comme intermédiaire le globule sanguin, et il nous semble plus naturel d'admettre que l'uréthane, influençant directement la cellule nerveuse, l'endort, et celle-ci alors, comme tout organe qui ne fonctionne plus, respire moins activement et emprunte au sang une quantité moindre d'oxygène. Comme l'action de l'uréthane s'étend à tout l'axe cérébro-spinal, et que celui-ci commande lui-même à l'économie tout entière, il s'ensuit, pendant le sommeil uréthanique, une diminution très-grande des échanges nutritifs et gazeux dans toute l'économie, et le sang, par le fait, garde plus d'oxygène.

Pour nous, s'il nous était permis, sans paraître trop prétentieux, d'émettre une opinion sur la manière dont l'uréthane produit le sommeil, nous le comprendrions de la façon suivante. Le cerveau, pour rester éveillé, a besoin d'une excitation venue de l'extérieur : la preuve en est que le meilleur moyen de faire dormir un animal, c'est de l'enfermer dans une chambre obscure et où ne pourront parvenir les bruits extérieurs ; de supprimer, en un mot, toute excitation venue du dehors : si l'animal est parfaitement sain, si son cerveau n'est déjà malade, il s'endormira fatalement. Chez l'homme même, il en sera le plus sou-

vent ainsi; mais, chez lui, il faut faire intervenir un autre élement, et aux excitations extérieures ajouter celles qui viennent du principe pensant : de l'âme. L'état de veille serait, par conséquent, une espèce de réflexe ayant pour siége la cellule nerveuse, qui, influencée par les causes extérieures, réagit en maintenant le sujet éveillé: lorsque la cellule est saine, après une excitation d'une certaine durée, elle se fatigue, réagit moins bien, puis plus du tout, et le sommeil se produit.

Supposons l'excitabilité de cette cellule exagérée, soit par une irritation vraie, soit par ce que l'on a appelé la faiblesse irritable, la réaction ne cessera pas complétement: il y aura torpeur, fatigue, mais pas de sommeil. Supposons, au contraire, cette excitabilité diminuée: le sommeil se produira plus tôt et plus facilement. C'est de cette dernière façon qu'agit l'uréthane: sur le cerveau comme sur la moelle, il diminue l'excitabilité réflexe de la cellule nerveuse.

L'influence locale de cette substance s'exerce fort probablement aussi de la même manière, et c'est sur les cellules nerveuses des plaques terminales qu'elle porte sans doute. En un mot, l'uréthane nous paraît être un modificateur de la cellule nerveuse, quelle que soit la partie du système nerveux où celle-ci se trouve placée, quelles que soient ses fonctions; le système ganglionnaire lui-même, d'après Coze, ressentirait cette influence, se traduisant par un mouvement vermiculaire péristaltique très-prononcé des intestins: il agit sur elle en diminuant son irritabilité et son pouvoir réflexe.

L'uréthane agit probablement en nature. On n'a pas pu en avoir la preuve directe en retrouvant le médicament dans l'une quelconque des sécrétions; car, comme nous le faisions remarquer au début de ce travail, on ne connaît aucun réactif pour déceler sa présence. Mais on n'a retrouvé ni dans l'urine, ni dans aucune autre sécrétion, des produits pouvant être attribués à un dédoublement ou à une transformation de l'uréthane dans l'économie. Ce fait différencie assez notablement du chloral la substance que nous étudions. Il n'est pas sûr du tout, en effet, que ce soit par lui-même qu'agit le chloral. En supposant qu'il puisse procurer le sommeil en nature, et qu'il n'ait pas besoin

de donner naissance à du chloroforme pour endormir, il n'en reste pas moins acquis qu'une partie au moins du chloral ingéré se dédouble : la présence de formiate de soude dans les urines en témoigne suffisamment. Tanret a vu le chloral en présence d'agents oxydants dans un liquide alcalin donner naissance à du chloroforme, de l'acide formique, de l'acide carbonique, de l'oxyde de carbone et des chlorures alcalins. Ce fait le conduit à émettre l'opinion que le chloral introduit dans l'organisme, et soumis aux actions oxydantes dont le globule sanguin artériel est le siége et l'agent, en présence du sérum alcalin du sang, donnerait lieu à un dégagement d'oxyde de carbone qui, comme Claude Bernard l'a démontré, se combinerait aux hématies, en déplaçant l'oxygène qui y était primitivement combiné, les rendant ainsi impropres à leur fonction physiologique.

L'auteur de l'article *Chloral* du Dictionnaire de thérapeutique de Dujardin-Beaumetz, qui rapporte cette opinion de Tanret, la fait suivre des réflexions suivantes : « La moindre capacité des globules pour l'oxygène, dans les cas d'empoisonnement par le choral, constatée par Feltz et Ritter, ne corrobore-t-elle pas cette manière de voir? La lente décomposition du chloral par l'agent oxydant n'explique-t-elle pas la continuité de son action quand on s'en sert comme hypnotique? Et l'abaissement de température observé par Claude Bernard dans les empoisonnements par l'oxyde de carbone ne coïncide-t-il pas d'une façon remarquable avec celui qui suit l'administration du chloral? Le chloral serait donc un poison globulaire. » Comme on le voit, pour ces auteurs, le sommeil chloralique ne serait pas autre chose qu'un véritable empoisonnement par l'oxyde de carbone.

Sans vouloir pousser les choses aussi loin, en admettant même que le chloral agisse par lui-même en grande partie, étant donné, comme nous le disions plus haut, qu'une certaine quantité est décomposée, il y a lieu de se demander si la théorie de Tanret ne renfermerait pas une part de vérité, et si l'ingestion de chloral ne donnerait pas lieu à un dégagement d'oxyde de carbone, peut-être insuffisant pour rendre raison du sommeil produit, mais dans tous les cas devant exercer sur

l'économie une action nocive. Ne serait-ce pas à la présence de ce corps qu'il faudrait attribuer ces faits de sommeil survenant brusquement, et les phénomènes pénibles qui suivent ou accompagnent souvent l'hypnose chloralique ?

Pour nous résumer, et comme conclusion de cette étude, peut-être un peu longue, de l'action de l'uréthane sur le système nerveux, nous dirons qu'à notre avis, l'uréthane agit sur les cellules nerveuses de la moelle d'abord, du cerveau ensuite, enfin des plaques terminales des nerfs et aussi des ganglions sympathiques. L'action sur les cellules des plaques terminales et sur celles du sympathique est très-faible et de peu d'importance; la première même n'est réellement apparente que lorsque, les vaisseaux de la partie sur laquelle est faite l'injection ayant été liés, la circulation est impossible, et le médicament imbibe pendant un certain temps l'élément nerveux. L'action véritablement importante et utilisable en thérapeutique est celle qui porte sur le cerveau et sur la moelle. Cette action est produite par l'uréthane lui-même et non par un autre corps, résultat de son dédoublement; elle consiste en une diminution de l'excitabilité réflexe de la cellule nerveuse.

CHAPITRE IV

ACTION SUR LES SYSTÈMES RESPIRATOIRE ET CIRCULATOIRE

Nous n'avons remarqué dans aucune de nos expériences de modifications dans le nombre des mouvements respiratoires ni dans leur rhythme. Toujours, lorsque nous avons compté les mouvements d'inspiration et d'expiration, nous avons trouvé la même fréquence avant et

après l'administration de l'uréthane. Nous devons dire cependant que Sticker, Huchard, Eloy, Coze, ont trouvé une diminution du nombre de mouvements respiratoires, tandis que Schmiedeberg aurait, au contraire, observé une augmentation.

Sur le système circulatoire, il y aurait, d'après Huchard et Coze, un ralentissement de la circulation et une augmentation dans la tension artérielle, tandis que pour Schmiedeberg cette tension serait diminuée. Nous avons pris dans deux expériences successives (exp. XXIV et XXV) le tracé des mouvements cardiaques chez un chien, avant l'administration de l'uréthane et après. Les deux fois nous avons obtenu des résultats absolument semblables. Les battements cardiaques sont augmentés de nombre du commencement à la fin de l'expérience ; la tension, peu modifiée au début, un peu augmentée, mais très-légèrement, baisse beaucoup à partir de deux heures après l'ingestion du médicament. Nous ne terminerons pas ce chapitre sans rappeler ce que nous avons déjà dit en parlant du mode d'action de l'uréthane sur les centres nerveux. Coze a trouvé que le sang artériel n'a rien perdu de sa rutilance ; il y aurait même un peu plus d'oxygène. La capacité respiratoire du sang est augmentée, ainsi que la quantité d'hémoglobine.

CHAPITRE V

ACTION SUR LA TEMPÉRATURE

La plupart des auteurs qui, en France, se sont occupés de l'uréthane, lui ont reconnu une action sur la calorification. La température serait abaissée. Huchard a observé des chutes assez considérables, à doses

pas trop élevées: 1 gr. 25 ferait descendre le thermomètre de 39°7 à 38°4 chez le lapin, et, chez le cobaye, 0,33 centigr. suffiraient pour produire un abaissement de température de près de 3 degrés. Eloy a noté chez le lapin un abaissement de 1°3. Pour Coze, la température est abaissée, en pleine période d'action, de quelques dixièmes à 1 et 2 degrés. Les doses exagérées lui ont donné des températures de collapsus. Mairet et Combemale ont pu observer les effets de l'uréthane sur l'homme sain: aux doses de 3 à 5 grammes, ils ont obtenu une chute de la température dans les deux heures qui suivent l'administration, puis un retour progressif à la normale. Chez les animaux, il leur a fallu arriver à donner plus de 0,30 centigr. par kilogramme de poids du corps, pour obtenir un abaissement de 1 degré, précédé d'une légère élévation.

Dans les expériences que nous avons faites, nous avons assez souvent noté la température (exp. XII, XV, XVI, XVII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XVIV); nous sommes arrivé aux résultats suivants : l'animal chez lequel la température nous a paru le plus modifiée par l'uréthane est le lapin, chez lequel, à la dose de 1 gr. 50, nous avons obtenu un abaissement de 1 degré. Chez le cobaye, 0,33 cent. ont amené une chute de cinq dixièmes de degré. Chez le chien, il faut arriver aux doses assez considérables de 5 et 6 grammes pour obtenir un abaissement de quelques dixièmes ; encore cet abaissement ne se produit-il pas toujours. En somme, les doses ordinaires ne paraissent pas exercer sur la température une action bien marquée, surtout sur les animaux supérieurs. Les doses fortes l'abaissent de quelques dixièmes, et des doses très-élevées donneraient, d'après Coze, des températures de collapsus. Mais cette action ne doit pas entrer en ligne de compte dans les indications ou contre-indications du médicament; car, encore une fois, à dose thérapeutique elle ne nous paraît pas appréciable.

CHAPITRE VI

ACTION SUR LES SÉCRÉTIONS

Toutes les sécrétions de l'économie seraient augmentées sous l'influence de l'uréthane. Sticker a observé dans ses expériences une augmentation de l'urine et de la sueur; pour lui, même, ce dernier point devrait être pris en grande considération, et il en tire une contre-indication formelle à l'emploi de cette substance chez les phthisiques. Eloy et Huchard n'ont pas trouvé, le plus ordinairement, de modification dans les sécrétions. Le premier a noté une seule fois de la diarrhée; Coze, au contraire, attribue à l'uréthane le pouvoir d'augmenter la sécrétion des glandes salivaires et lacrymales, du rein et des glandes intestinales. Mairet et Combemale ont vu assez souvent les mictions être plus fréquentes et plus abondantes. Nous nous étendrons un peu plus sur les résultats obtenus par ces derniers auteurs, parce qu'ils concordent absolument avec ceux auxquels nous sommes arrivé nous-même.

Chez l'homme sain, des doses de 3 à 5 grammes ont déterminé des mictions d'une urine claire, d'une faible densité et renfermant peu d'urée, abondantes, répétées coup sur coup, deux, trois et quatre fois dans l'intervalle d'une heure environ. Chez les animaux, ils ont obtenu une augmentation dans la quantité de l'urine émise, seulement avec les faibles doses et lorsque l'uréthane était administré par la voie stomacale. A haute dose, même à dose moyenne et par la voie hypodermique, l'uréthane n'augmente plus la quantité d'urine; il semble même la diminuer.

Notons enfin que, dans une expérience instituée pour observer l'ac-

tion de cette substance sur la nutrition générale, ils ont donné à un chien, pendant trois jours, 2 gr. 50 d'uréthane et ont obtenu des mictions fréquentes; le quatrième jour, ils ont donné 4 grammes du médicament, et les urines ont été encore beaucoup plus abondantes.

Dans quatre de nos expériences seulement, nous avons observé l'augmentation de la sécrétion urinaire (exp. VIII, XI, XIV et XVI). Si nous les comparons à celles dans lesquelles la miction n'a pas été modifiée, nous voyons que ce sont les doses les plus faibles qui ont eu une action sur le rein. Les doses moyennes ou un peu élevées, données progressivement, filées, produisent des mictions beaucoup plus abondantes que les doses faibles. Cela est très-évident dans nos expériences XI et XIV, et dans l'expérience de Mairet et Combemale dont nous parlions plus haut.

Une seule fois (exp. XVI), nous avons pu observer un peu de diarrhée chez un chien, dans la nuit qui suivit l'ingestion de 3 grammes d'uréthane. Nous ne nous croyons pas autorisé à conclure de ce seul fait à une action sur la muqueuse intestinale; nous préférons ne voir là qu'une simple coïncidence.

En résumé, la sécrétion urinaire seule nous paraît influencée par l'uréthane. Si l'on veut lui demander cette action diurétique, il faut donner de faibles doses massivement ou, beaucoup mieux, des doses moyennes, mais fractionnées.

CHAPITRE VII

ACTION SUR LA PUPILLE

Nous dirons peu de chose de l'influence exercée par l'uréthane sur la pupille. Huchard et Eloy avaient noté du myosis. Mairet et Combemale, au contraire, avaient observé de la dilatation. Dans quelques-

unes de nos expériences (XII, XIV, XVII, XVIII, XIX, XX), nous avons examiné l'état de la pupille avant et après l'absorption de l'uréthane: nous l'avons constamment trouvée dilatée. Elle restait en même temps très-impressionnable à la lumière. Cette dilatation, quoique suffisante pour pouvoir être remarquée, est cependant assez minime.

Deux fois (dans les exp. XIX et XX) nous avons observé, après cette première pèriode de dilatation, une période de contraction, survenant deux heures environ après l'ingestion du médicament. Nous avons fait, en outre, deux expériences pour étudier l'action locale de l'uréthane sur l'œil. Les effets paraissent, dans ce cas, opposés à ceux que produit son absorption, comme on pourra s'en rendre compte par les deux expériences suivantes:

Exp. XXIX. — Le 1er juin, on injecte dans l'œil d'un chien IV gouttes d'une solution d'uréthane à 1/5. Au bout d'une demi-heure, la pupille est contractée et reste cependant très-sensible à la lumière. La conjonctive est très-injectée, très-rouge.

Exp. XXX. — Le 5 juin, on injecte dans l'œil d'une grenouille III gouttes d'uréthane en solution à 1/3. Il y a d'abord de la contraction de la pupille, puis de la dilatation. En même temps, l'œil est plus terne.

Appliqué directement sur l'œil, l'uréthane ferait donc contracter la pupille; il y aurait ensuite de la dilatation dans une seconde période. En même temps, il y a une action irritante locale, se traduisant chez le chien par une injection assez vive de la conjonctive, et chez la grenouille par la perte de transparence de la cornée.

En un mot, l'uréthane absorbé par voie stomacale dilaterait d'abord la pupille, puis la contracterait, et inversement, appliqué sur l'œil, il la contracterait d'abord et la dilaterait ensuite.

Nous ne voulons pas terminer ce chapitre sans noter un fait curieux que l'on pourra remarquer dans quelques-unes de nos expériences, se rapportant à l'antagonisme de la strychnine et de l'uréthane.

Le docteur Leblanc, dans sa thèse inaugurale sur *les Modifications de la pupille produites par les agents thérapeutiques*, attribue à la

strychnine absorbée par voie stomacale le pouvoir de dilater la pupille, tandis qu'appliquée localement, elle la contracterait. Nous venons de voir que l'uréthane agit de la même manière, au moins dans une première période. Si (exp. XL) l'on donne à la fois ou à très-peu d'intervalle ces deux médicaments, on obtient presque immédiatement un myosis très-marqué. Nous nous contenterons de signaler ce fait, sans chercher à en donner une explication.

CHAPITRE VIII

SYNERGIQUES ET ANTAGONISTES

De tous les médicaments connus, ceux qui nous paraissent se rapprocher le plus de l'uréthane sont les bromures. Comme eux, en effet, ils agissent primitivement sur la moelle, puis sur le cerveau, en diminuant l'excitabilité réflexe. Tous les hypnotiques, le chloral, la paraldéhyde, le chloroforme, peuvent être considérés comme synergiques de l'uréthane dans son action contre l'agrypnie. Comme antagonistes, nous citerons toute la classe des excitateurs réflexes : la brucine, l'igasurine, la thébaïne, la papavérine, et surtout la strychnine. Nous insisterons plus particulièrement sur l'antagonisme de l'uréthane avec cette dernière substance. Cet antagonisme a été très-bien étudié par M. le professeur Coze, de Nancy, qui fit à ce sujet, dans son laboratoire, plusieurs expériences dont il a donné les résultats dans le *Bulletin de thérapeutique* du 30 avril dernier.

Si l'on injecte de la strychnine à doses très-élevées, et qu'une fois le strychnisme produit on injecte de l'uréthane, on l'arrête. Si l'on injecte ou que l'on fasse avaler à un animal un mélange de strychnine et

d'uréthane, on ne voit pas se produire d'attaques convulsives, mais seulement un certain degré de résolution musculaire. L'action paralysante de la strychnine à très-haute dose se produit.

Nous avons repris nous-même, dans le laboratoire de M. le professeur Grasset, les expériences de Coze, et nous avons observé des phénomènes absolument analogues à ceux qu'il a rapportés, comme on pourra s'en convaincre en lisant le compte rendu de ces expériences que nous donnons ici.

Expérience XXXI. Grenouille. — Le 8 avril, on fait une injection de 0,001m de sulfate de strychnine. Presque immédiatement il y a du strychnisme. La résolution musculaire arrive au bout d'un quart d'heure seulement.

Le 9, la résolution musculaire a disparu, mais il y a du strychnisme très-accentué. La moindre excitation amène des attaques convulsives. Il est absolument impossible d'écarter les pattes postérieures.

Le 10, même état. Encore impossibilité absolue d'écarter les pattes postérieures.

Expérience XXXII. Grenouille. — Le 8 avril, on lui injecte 0,001 millig. de strychnine, et immédiatement après, 0,10 cent. d'uréthane. La résolution musculaire arrive après quelques minutes ; elle a été précédée d'un peu de strychnisme.

Le 9, elle n'est pas morte. Il y a du strychnisme, mais seulement dans la moitié antérieure du corps. Tandis que la plus petite excitation portée sur les membres antérieurs, la tête ou la colonne vertébrale, détermine des contractures dans tous les muscles du corps, même ceux des membres postérieurs ; on peut remuer les pattes de derrière dans tous les sens, les mettre perpendiculaires à l'axe du corps de l'animal, sans provoquer d'attaque. L'attaque survient cependant, si on les frappe assez fortement.

Le 10, il y a encore du strychnisme ; mais tous les points du corps réagissent de la même façon, au point de vue de la production des attaques. Une injection de 0,05 cent. d'uréthane la met dans le même état que la veille.

Exp. XXXIII. Grenouille.— Le 9 avril, nous injectons à une grenouille cinq dix-milligrammes de strychnine. Très-rapidement nous obtenons une exagération des réflexes, du strychnisme, sans arriver à la résolution musculaire.

Le lendemain, il y a encore du strychnisme et impossibilité absolue d'écarter

les pattes postérieures. Nous injectons 0,05 cent. d'uréthane, et, vingt minutes après, nous écartons très-facilement les pattes postérieures de l'animal. L'action de l'uréthane est apparente sur le train postérieur, seulement au début; elle se généralise ensuite peu à peu, et a détruit le strychnisme sur tout le corps au bout d'une demi-heure.

Exp. XXXIV. Cobaye (A). — Injection de 0,0005 dix-milligr. de strychnine à 2 h. 40. — 3 h. 15 : Soubresauts convulsifs des muscles à la moindre excitation. Cet état dure encore deux heures après.

Exp. XXXV. Cobaye (B). — 2 h. 40 : Injection hypodermique de 0,0005 dix-milligr. de strychnine.— 3 h. 15 : Soubresauts convulsifs des muscles, quand on l'excite. Injection hypodermique de 0,33 cent. d'uréthane. — 3 h. 30 : A uriné. Ne réagit plus aux excitations. Le lendemain, il y a un abcès au niveau de l'une des piqûres.

Exp. XXXVI. Chien 11. — Après lui avoir fait ingérer par la gueule 6 grammes de chloral, on le voit tituber au bout de quelques minutes ; il a de la peine à se tenir sur ses jambes, tombe lourdement sur le côté sept minutes après l'ingestion, dans un sommeil profond. On peut le tourner et le retourner en tous sens, sans qu'il se réveille ou réagisse. On lui fait à ce moment une injection hypodermique de 0,003 milligr. de sulfate de strychnine. La résolution musculaire est complète, la langue pendante hors de la bouche. Trois quarts d'heure après l'injection de strychnine, survient de la raideur des membres, surtout marquée dans les postérieurs. Puis, bientôt après, des tremblements dans tout le corps ; enfin des vomissements. Il ne se produit pas d'attaque de strychnisme.

Exp. XXXVII. Chien 5. — On lui fait ingérer par la gueule, à 1 h. 54, 6 grammes d'uréthane. A 2 h. 8, il dort assis sur les pattes postérieures ; il se réveille très-facilement ; si on le fait marcher, on remarque un peu de lenteur dans les mouvements des pattes postérieures ; il les remue cependant fort bien. — 2 h. 14 : Dort. Injection hypodermique de 0,003 milligr. de sulfate de strychnine. — 2 h. 40 : Dort assis sur le train postérieur. Semble s'endormir malgré lui ; sa tête tremble, elle tombe ensuite brusquement ; ce mouvement le réveille, il piétine un peu des pattes de devant, puis s'assoupit de nouveau, et le même phénomène se produit. Il s'éveille et piétine un peu à 3 h. et à 3 h. 30. A 3 h. 45, il s'éveille au bruit que l'on fait en ouvrant la porte et marchant dans le laboratoire ; puis, lorsque le bruit cesse, il se rendort.

Exp. XXXVIII. Chien 9. — Le 16 avril, à 1 h. 37, ingestion par la gueule

de 4 gr. d'uréthane à 1/5. — 1 h. 50 : Somnolence. — 2 h. : Injection hypodermique de 0,003 milligr. de strychnine. Sent les piqûres. — 2 h. 15 : Piétinements. — 2 h. 17 : Se couche et s'endort. Le moindre bruit le réveille. Il se rendort aussitôt. Il n'y a pas de strychnisme.

Exp. XXXIX. Chien 5. — Le 16 avril, à 1 h. 40, ingestion par la gueule de 4 gr. de chloral. Salivation. — 1 h. 48: Abattement profond. Il résiste pendant quelques minutes au sommeil, puis tombe tout à coup affaissé, comme assommé. Il est étendu sans mouvement, sent les excitations, mais ne peut s'y soustraire. — 1 h. 57 : Injection hypodermique de 0,003 milligr. de sulfate de strychnine. Il dort profondément. Pour le réveiller, il faut des excitations très-fortes.— 2 h. 34 : Touché légèrement, il a quelques secousses convulsives, puis une violente attaque de strychnisme avec opisthotonos, très-longue, et terminée par quelques plaintes et deux ou trois inspirations profondes. Après cela, l'action de la strychnine paraît épuisée. A 2 h. 35, des excitations assez fortes ne déterminent pas même de contractions. Respiration bruyante. — 2 h. 50 : Une excitation détermine une nouvelle attaque de strychnisme. L'attaque passée, on le fait lever : les membres postérieurs sont absolument raides, les antérieurs le sont beaucoup moins. Pendant quelques minutes, le moindre bruit détermine une attaque. A 3 h. 8, il se rendort. — 3 h. 25 : Nouvelle attaque, déterminée par une excitation légère.

Erp. XL. Chien 7. — Le 2 juin, on fait ingérer au chien 7, à 2 h. 5, un mélange de 3 milligrammes de strychnine et de 4 gr. d'uréthane. — 2 h. 26 : Tendance au sommeil. — 2 h. 30 : Dort. — 2 h. 50 : On le réveille, il reste éveillé. Les pupilles sont très-contractées ; il y a du larmoiement.

Exp. XLI. Chien 12. — 1 h. 10 : Ingestion de 6 gr. d'uréthane. Immédiatement après, injection hypodermique de 3 millig. de sulfate de strychnine. — 1 h. 30 : On le fait marcher; la parésie du train postérieur est plus marquée qu'avec l'uréthane seul. Le bruit, les excitations, ne déterminent pas de strychnisme. — 1 h. 33 : Dort. — 1 h. 35 : On le fait marcher : raideur des pattes très-prononcée. — 1 h. 43 : On veut le faire lever, on détermine une attaque de strychnisme durant trois ou quatre secondes; puis il se lève, fait deux ou trois fois le tour de la salle. Lorsqu'on le laisse tranquille, il se couche et se rendort. Les pupilles sont contractées. — 1 h. 55 : On le fait lever sans provoquer d'attaque. Il marche bien ; encore un peu de raideur des pattes.

Le lendemain, on recommence la même expérience à 1 h. 15. — 1 h. 35 : Dort. On le fait lever et marcher : il remue difficilement les pattes postérieures.

1 h. 40 : Piétinements. — 2 h. : Attaque de strychnisme, déterminée par un bruit assez fort. — 3 h. 10 : Dort. Pendant l'heure qui s'est écoulée, il a été tranquille ; il n'a pas eu de nouvelle attaque.

Exp. XLII. Chien 13. — 1 h. 10 : Injection hypodermique de 3 millig. de sulfate de strychnine. — 1 h. 25 : Un léger bruit détermine une attaque de strychnisme, suivie de piétinements. — 1 h. 30 : On le fait marcher : raideur des pattes, surtout des postérieures, qu'il ne remue qu'avec peine. Le simple contact de la chaîne par laquelle il est attaché détermine des contractions tétaniques. — 1 h. 31 : On frappe du pied sur le sol à côté de lui : violente attaque de strychnisme avec opisthotonos, durant trente secondes. — 1 h. 33 : Attaque spontanée, durant quelques secondes. — 1 h. 35 : Nouvelle attaque spontanée : trente secondes. — 1 h. 36 : Dyspnée très-forte. — 1 h. 37 : Nouvelle attaque spontanée, durant quinze secondes ; se renouvelle trente secondes après. Les attaques de dyspnée alternent avec les attaques tétaniques. Pupilles très-dilatées. — 1 h. 50 : Le moindre contact détermine des contractions tétaniques. La dyspnée est presque continuelle. — A 3 h., il y a encore de l'hyperexcitabilité.

Exp. XLIII. Chien 13. — 22 juin, à 1 h. 25, injection de 2 millig. de chlorhydrate de strychnine. — A 1 h. 50, il y a eu seulement quelques soubresauts musculaires et un peu de raideur tétanique, déterminés par le bruit ou les excitations. A ce moment, injection de 1 millig. de chlorhydrate de strychnine. — 1 h. 54 : Quelques contractures spontanées. — 1 h. 56 : Attaque spontanée de strychnisme très-violente. Immédiatement, injection hypodermique de 3 gr. d'uréthane. A partir de ce moment, les excitations déterminent des soubresauts et de la raideur, mais pas d'attaque. — A 3 h., une forte excitation détermine une attaque de strychnisme très-légère. L'attaque passée, on peut le faire lever et marcher. — 3 h. 13 : Injection de 1 gr. d'uréthane. — 3 h. 27 : Dort. Les excitations brusques déterminent encore quelques soubresauts convulsifs dans les muscles. — 4 h. 20 : Toute trace de strychnisme a disparu. Les excitations ne déterminent même plus de soubresauts musculaires. On le fait lever, il marche très-bien ; cependant il y a encore de la raideur dans le train postérieur.

Exp. XLIV. Chien 18, *poids* : 15 *kilog.* — Très-réfractaire à l'action de la strychnine. Le 21 juin, on lui a injecté 4 millig. de sulfate de strychnine sans obtenir autre chose que des piétinements et un peu de raideur.

Le 22 juin, à 1 h. 25, on lui fait une injection hypodermique de 2 millig. de chlorhydrate de strychnine. Quelques piétinements. — 1 h. 50 : Injection de 1 millig. de chlorhydrate de strychnine. Soubresauts tétaniques des muscles, aux

excitations. — 3 h. 15 : De nouveau, injection de 1 millig. de strychnine. Piétinement se répétant souvent. — 3 h. 35 : Les piétinements sont presque continuels. Aux excitations, enraidissement des pattes. — 4 h. : Il n'y a pas eu d'attaque ; injection de 1 millig. de strychnine. — 4 h. 10 : Une excitation légère détermine une attaque de strychnisme des plus violentes, avec relâchement de tous les sphincters, et durant plus d'une minute. Immédiatement, injection hypodermique de 3 gr. d'uréthane. Pendant l'injection, après la quatrième seringue de Pravaz (solution 1/3), attaque très-courte. — 4 h. 25 : Les excitations déterminent quelques contractures, mais pas d'attaque. — 4 h. 27 : Dort ; respiration très-régulière. — 4 h. 30 : On essaye de le faire lever ; très-courte attaque, à peine cinq secondes, après laquelle il se lève et marche. Injection de 1 gramme d'uréthane. — 4 h. 35 : Dort debout, puis se couche. — 4 h. 45 : Toute trace de strychnisme a disparu. Il marche bien ; un peu de raideur des pattes postérieures.

De l'analyse de ces expériences il nous paraît résulter d'abord que, conformément aux conclusions de Coze, l'uréthane pris, soit par voie stomacale, soit en injections hypodermiques, supprime les attaques convulsives déterminées par la strychnine. Suivant la susceptibilité de l'animal à la strychnine, il faut des doses plus ou moins fortes d'uréthane pour détruire l'effet de son antagoniste. Ainsi, dans l'expérience XLI, le chien 12, ayant eu 3 milligr. de strychnine en injection hypodermique et 6 gr. d'uréthane, a une attaque, ne se produisant, il est vrai, qu'à la suite d'excitations fortes et réitérées ; tandis que, dans l'expérience XLIV, le chien 18, n'arrivant aux attaques tétaniques qu'après avoir reçu 5 milligr. de strychnine, voit ses attaques disparaître après l'administration de 4 grammes seulement d'uréthane. Il est vrai que, dans ce cas, l'uréthane avait été injecté sous la peau, et, comme toute substance, il est alors plus actif ; mais il faut tenir compte aussi de ce que la quantité de strychnine était presque deux fois plus grande dans un cas que dans l'autre. Du reste ce fait ressort encore du parallèle entre cette même expérience XLI et l'expérience XXXVII, dans laquelle un chien absolument dans les mêmes conditions (3 milligr. de strychnine et 6 gr. d'uréthane par la gueule) n'a pas eu d'attaques convulsives, et l'expérience XXXVIII, dans laquelle 4 gr. d'uréthane aussi par voie stomacale ont suffi pour neutraliser l'effet de 3 milligr.

de strychnine. L'action paralysante de la strychnine n'est nullement influencée par l'uréthane ; la plupart des chiens que nous avons expérimentés avaient des troubles parétiques des membres postérieurs plus intenses qu'avec l'une quelconque des deux substances seule.

Les grenouilles arrivaient beaucoup plus vite à la résolution musculaire. Un autre fait intéressant est le suivant: l'uréthane paraît s'éliminer plus rapidement que la strychnine; cela est très-évident chez les grenouilles, dans les expériences XXXI, XXXII et XXXIII, et pourrait aussi se déduire de l'expérience XLI, dans laquelle le second jour, l'animal étant plus sensible à la strychnine, une attaque se produisit sous la seule influence du bruit, tandis que la veille il avait fallu, comme nous le disions plus haut, des excitations fortes et réitérées pour la faire naître. Le chloral, dans les quelques expériences où nous l'avons comparé à l'uréthane comme antagoniste de la strychnine, nous a paru bien inférieur à ce point de vue ; en outre, il a donné lieu par lui-même à des phénomènes beaucoup plus graves: cela vient certainement de ce que le chloral agit d'abord sur le cerveau et détermine du côté de l'encéphale des troubles graves avant d'étendre son action à la moelle, seule influencée par la strychnine.

Rappelons enfin, avant de terminer, ce fait curieux dont nous avons déjà parlé au chapitre précédent : tandis que l'uréthane et la strychnine, administrés seuls, font dilater la pupille, associés ils la font au contraire contracter fortement.

TROISIÈME PARTIE

USAGES THÉRAPEUTIQUES

Des actions physiologiques aussi nettes que celles de l'uréthane ne pouvaient manquer d'être utilisées en clinique : dès que les premiers travaux de Schmiedeberg furent connus, les médecins s'emparèrent de ce médicament pour le faire entrer dans l'arsenal thérapeutique. Les propriétés qui avaient le plus frappé les premiers expérimentateurs étaient les propriétés hypnotiques ; aussi a-t-il été employé jusqu'ici à peu près uniquement contre l'insomnie. C'est d'abord Jolly, collègue de Schmiedeberg à la Faculté de Nancy, et von Jaksch, de Vienne, qui, aux doses de 50 centig. à 1 gramme, obtiennent constamment, dans les variétés les plus diverses d'insomnie, même dans le degré avancé de la phthisie et dans la dégénérescence graisseuse du cœur, un sommeil tranquille, continu jusqu'au matin, sans jamais remarquer de réveil désagréable. A petites doses, pour ces auteurs, ce n'est pas un hypnotique sûr; au contraire, à 1 gramme, l'effet hypnotique ne laisse rien à désirer. Riegel, de Giessen, et son assistant Sticker, viennent ensuite confirmer l'action hypnotique de l'uréthane aux doses indiquées par Jolly et von Jaksch, et font ressortir son faible pouvoir toxique. Saundry l'emploie à la dose de 13 centig. avec succès. Dans un second travail fait en collaboration avec son collègue Hübner, Sticker insiste encore sur l'avantage des petites doses. D'après ces auteurs, si l'on observe des inconvénients dans l'emploi de l'uréthane, c'est surtout

quand on prescrit des doses trop fortes. Ainsi ils ont vu des malades qui tombaient dans un sommeil profond avec 2 grammes, et ne pouvaient s'endormir après en avoir pris 4 grammes. Ils disent aussi que les espérances que l'on avait fondées à la clinique de Riegel sur l'emploi de l'uréthane dans le delirium tremens ne se sont pas réalisées. Ils insistent sur les conclusions énoncées à la fin de leur premier travail: l'uréthane est un excellent hypnotique, agissant particulièrement sur le cerveau. Il a sur les autres hypnotiques les avantages suivants: 1° d'être bien supporté par les malades; 2° de n'avoir aucune action accessoire fâcheuse; 3° de provoquer un sommeil absolument physiologique.

M. Huchard obtient des résultats analogues: il donne l'uréthane à divers malades atteints d'affections diverses; tous, sauf deux atteints de tuberculose avec infiltration granuleuse généralisée, avec toux incessante et dyspnée très-accusée, lui paraissent éprouver les bienfaits de cette médication, manifestés par un sommeil calme, paisible, exempt de rêves et de cauchemars, sans troubles digestifs ou céphaliques consécutifs. Le sommeil est survenu de dix minutes à une heure après l'administration du médicament et a eu une durée de quatre à dix heures. Cet auteur n'a jamais vu se produire d'accidents du côté de l'estomac, du cœur ou du système nerveux. Il en résulte qu'on peut l'employer dans l'agrypnie des dyspeptiques, des cardiaques, des débilités et des névropathes. Chez les phthisiques, il a été supérieur à la morphine; la dyspnée et la toux, lorsqu'elles n'étaient pas excessives, lui ont paru moindres; mais il est inférieur à la morphine pour combattre l'insomnie résultant de douleurs névralgiques.

Eloy, après avoir fait remarquer que, chez l'homme, tous les observateurs s'accordent sur la constance des effets hypnotiques, dit que ces effets débutent au plus tôt un quart d'heure, et au plus tard une heure après l'administration du médicament. Le sommeil est exempt de rêves et de cauchemars; il diffère de la stupeur opiacée et de la torpeur chloralique. Il dure quatre, six, sept ou huit heures, parfois plus longtemps. On doit noter l'absence de troubles digestifs, de courbature, de céphа-

lalgie et d'hébétude au réveil. Ce réveil est calme, paisible, suivi tout au plus d'un engourdissement passager. Après cela, il pose les indications suivantes pour l'emploi de ce médicament. L'uréthane est indiqué, en premier lieu, chez tous les malades porteurs d'affections cardiaques : les cardiaques vrais, les cardio-aortiques, ou les cardio-artériels. Il a vaincu parfois l'insomnie des cardiaques réfractaires ou intolérants à la morphine ou au chloral. Il serait prématuré d'attribuer son efficacité à une action sur les organes de la circulation, puisque cette action n'est pas démontrée. Il est encore indiqué chez les tuberculeux et les catarrheux, chez les débilités, les névropathes, les cérébraux, les cérébro-spinaux ; on l'aurait vu réussir dans un cas d'insomnie liée à une grande fatigue cérébrale. L'uréthane n'est pas un médicament de la douleur, mais seulement de l'insomnie. Il l'emporte sur les composés chlorés et bromés, parce qu'il ne déprime pas l'innervation vaso-motrice, respiratoire et ganglionnaire du cœur. Son action ne paraît pas éphémère ; car, après la cessation de son emploi et la disparition de l'agrypnie, sous son influence le retour du sommeil persiste souvent. Il n'a donc pas besoin d'être continué. Eloy, comme Huchard, veut que l'on donne les doses relativement élevées de 3 et 4 gr. en une seule fois pour produire le sommeil. Les doses de 1 et 2 gr. seraient simplement sédatives, et devraient être fractionnées pour produire plus facilement et plus longtemps cette action. Mairet et Combemale sont aussi partisans des doses de 3, 4 et 5 gr.; ils l'ont employé dans 37 cas d'aliénation mentale, avec des succès variables, suivant l'intensité de l'agitation et suivant la forme d'aliénation. Lorsque l'excitation est trop grande, le sommeil ne se produit pas ; il ne se produit pas non plus dans la démence paralytique et est très-inconstant dans la démence par athéromasie.

Après cette rapide exposition des tentatives faites jusqu'ici pour déterminer la place que doit occuper l'uréthane dans le domaine thérapeutique, nous aurions voulu apporter des faits nombreux et concluants, pour contribuer pour notre faible part à l'étude de cette partie, sans contredit la plus importante de l'histoire de tout médicament.

C'est ce chapitre, qu sera peut-être le plus sacrifié dans notre travail, que nous aurions aimé être le meilleur et le plus complet. Malheureusement nous n'avons eu à notre disposition que très-peu de malades chez lesquels nous ayons pu employer l'uréthane. D'un autre côté, certaines de nos observations, celles en particulier qui ont trait à l'action de cette substance dans l'incontinence nocturne d'urine, auraient demandé à être suivies plus longtemps, pour voir la guérison s'affirmer davantage ; le temps nous a manqué pour cela.

Observation I

Hippolyte N..., trente-cinq ans. Entre à l'hôpital, service de la clinique médicale, avec des symptômes d'embarras gastrique qui sont le début d'une fièvre typhoïde. Ces malaises ont commencé, dit-il, il y a vingt-cinq jours ; il se plaint de ne pouvoir dormir depuis lors.

Le 23, à la visite du matin, M. le professeur agrégé Brousse, chef de clinique, prescrit 3 gr. d'uréthane dans 30 gr. d'eau de tilleul, à prendre en une seule fois le soir. Dans la journée, le malade a des nausées assez fréquentes. Il prend sa potion à l'uréthane à 8 heures du soir, et s'endort environ un quart d'heure après. Le sommeil dure deux heures. Lorsqu'il s'éveille, le malade, qui a la diarrhée depuis quelques jours, se lève pour aller à la selle, et vomit pendant ce temps. Il a encore dormi dans la nuit, et dort aussi lorsque nous arrivons dans la salle à la visite du lendemain. M. le professeur Dupré fait suspendre le médicament. Les jours suivants, l'insomnie persiste.

Nous croyons inutile de faire remarquer que dans ce cas les vomissements ne peuvent être attribués à l'uréthane, puisque le malade avait des nausées fréquentes avant l'administration du médicament.

Observation II

Prise dans le service de M. le professeur agrégé Hamelin

V.., âgé de soixante ans, est un phthisique arrivé à la troisième période de la maladie. Il se plaint d'insomnies depuis très-longtemps. Le 1er juin, on prescrit

2 g. d'uréthane dans un julep de 60 gr., à prendre en une seule fois au moment du coucher.

Le lendemain, le malade a très-bien dormi, « tout d'un trait », dit-il. Il s'est réveillé seulement à 4 heures du matin. Les nuits précédentes, il suait beaucoup ; cette nuit, il n'a pas sué du tout.

Le médicament est continué les jours suivants avec un égal succès.

Le 10, le malade accuse des rêves pendant la nuit, qui persistent les jours suivants, le médicament étant continué.

Le 21, au réveil, le malade a des vertiges ; il y a diplopie et un léger degré de photophobie. L'uréthane est supprimé.

Le 22, il a encore dormi; les phénomènes encéphaliques et oculaires ont disparu.

Le 23, le sommeil persiste.

Observation III

Prise dans le service de M. le professeur agrégé Hamelin

J.-L..., soixante-trois ans, est à l'Hôpital général depuis 1883. Retrécissement et insuffisance, aortiques décelés par un double bruit de souffle à la base du cœur, au foyer aortique. En outre, accès d'angine de poitrine, débutant par une vive douleur dans le bras gauche, douleur qui s'étend ensuite à la paroi thoracique et gagne le cœur; il y a en même temps des palpitations violentes et une dyspnée très-intense. Ces accès surviennent ordinairement la nuit et se renouvellent tous les huit jours environ. Le malade se plaint d'insomnie continuelle.

Le 1er juin, on prescrit 2 grammes d'uréthane dans un julep de 60 grammes, à prendre en une seule fois au moment du coucher. La nuit suivante, il dort de 11 heures du soir à 6 heures du matin, d'un sommeil tranquille, ne laissant aucune fatigue au réveil. Il s'écoule un temps assez long entre le moment où il prend sa potion et celui où il s'endort. M. le professeur agrégé Hamelin attribue cela au bruit qui se fait dans la salle, et lui conseille de ne prendre sa potion qu'à 10 heures.

Les jours suivants, le malade prend la même potion, qui amène toujours un sommeil de six à sept heures. Il y a une amélioration très-marquée des accès angineux.

Le 18, il se plaint d'avoir chaque nuit, depuis une huitaine de jours, des rêves assez pénibles. On suspend le médicament. Il n'a pas eu d'accès angineux depuis qu'il prenait l'uréthane, ou du moins il n'a eu dans ses accès ni palpitation,

ni dyspnée, ni douleur des parois thoraciques; tout était borné à une douleur passagère du bras.

La nuit suivante, l'effet hypnotique de l'uréthane se fait encore sentir; mais la douleur du bras est plus forte et gagne le thorax. En outre, le malade a eu des sueurs très-abondantes.

Le sommeil persiste les jours suivants; les sueurs ne se reproduisent pas.

Dans la nuit du 22 au 23, le malade voit réapparaître un accès violent d'angine de poitrine, aussi intense qu'avant de prendre l'uréthane. Il a eu tort, nous dit-il, de demander qu'on suspende la potion à laquelle il attribue la disparition des accès.

Nous devons les renseignements sur l'histoire pathologique du malade qui fait l'objet de cette observation à l'obligeance de M. le docteur Sarda, chef de clinique du service des vieillards.

Observation IV

Recueillie dans le service de M. le professeur agrégé Batlle

Simon B.., douze ans et demi, a de l'incontinence nocturne et diurne d'urine. Il a été traité pendant quelque temps par le bromure de potassium et la belladone, qui avaient amené une légère amélioration. Au moment où nous l'observons, il mouille beaucoup ses draps, et est obligé de porter pendant le jour un appareil pour recueillir l'urine qui s'échappe involontairement. Le prépuce, irrité par le contact répété de l'urine, présente des excroissances charnues en assez grand nombre.

Le 4 juin, on ordonne 50 centig. d'uréthane dans 30 grammes de julep gommeux, à prendre le soir une heure environ avant le coucher. Les jours suivants, il y a une amélioration très-marquée; cependant il y a encore des mictions involontaires.

Le 11, on augmente la dose d'uréthane, 1 gramme dans une potion de 60 g., à prendre de la même manière.

Le 13, ses draps ne sont pas mouillés.

Le 14, ses draps ne sont pas mouillés.

Le 15, a uriné involontairement dans la nuit.

Depuis ce jour-là, il n'y a plus eu incontinence d'urine pendant la nuit. Il urine toujours involontairement pendant le jour.

Le 18, on prescrit 1 gr. 50 d'uréthane dans un julep de 90 gr., à prendre en

trois fois dans la journée : le matin, à midi et le soir. A partir de ce jour, il n'urine plus involontairement ; on peut lui enlever son réservoir, il ne mouille pas ses pantalons. En même temps, il y a une amélioration du côté du prépuce.

Pendant toute la durée de l'observation, nous avons demandé tous les jours à l'enfant s'il souffrait de la tête, nous avons interrogé l'infirmier qui le soignait : il n'y a pas eu trace de phénomènes douloureux ou dépressifs du côté de l'encéphale.

Observation V

Recueillie dans le service de M. le professeur agrégé Batlle

X..., âgé de treize ans. Incontinence nocturne d'urine. Le 4 juin, 50 centig. d'uréthane dans un julep de 30 grammes, à prendre quelque temps avant le coucher. Légère amélioration, mais peu marquée.

Le 11, 1 gramme d'uréthane dans 60 grammes de potion.

Les 12, 13 et 14, il n'a pas mouillé.

Le 15, urine encore involontairement.

Depuis ce jour-là, l'incontinence a disparu.

Observation VI

Recueillie dans le service de M. le professeur agrégé Batlle

X..., dix ans et demi. Incontinence d'urine. Même traitement que les précédents. Après l'augmentation à 1 gramme, on commence à voir un peu d'amélioration. Cependant il mouille toujours.

Le 22, il n'a pas mouillé.

Le 23, il mouille de nouveau.

Observations VII et VIII

Recueillies dans le service de M. le professeur agrégé Batlle.

Chez deux autres enfants de dix ans, ayant toutes les marques de la scrofule, on institue encore, pour de l'incontinence d'urine, le même traitement que dans les observations précédentes.

A 50 centigr. d'uréthane, il n'y a pas d'amélioration bien marquée. On arrive à 1 gr. le 16. A partir de ce moment, l'amélioration se fait sentir ; mais, le 23, on n'a pas encore trouvé une seule fois les draps non mouillés.

Dans toutes ces observations, comme dans la première, il n'y a jamais eu de troubles du côté de l'encéphale.

En résumé, nous avons employé, dans le service de M. le professeur agrégé Batlle, et sur ses conseils, l'uréthane dans cinq cas d'incontinence d'urine. Dans deux cas, nous avons obtenu la cessation complète des mictions involontaires. Dans un troisième, il y a amélioration très-notable. Dans les deux autres, l'amélioration existe, mais est encore peu marquée. Nous n'avons observé chez aucun de nos petits malades des troubles du côté du cerveau.

Les observations que nous venons de rapporter ont trait à deux faits bien distincts : l'action de l'uréthane sur le cerveau et son action sur la moelle ; l'action hypnotique et l'action dépressive de l'excitabilité médullaire.

Pour l'action hypnotique, nous avons pu constater que, comme l'ont avancé tous les observateurs, l'uréthane est un bon hypnotique, produisant un sommeil qui se rapproche beaucoup du sommeil physiologique. Il ne laisse pas après lui de troubles encéphaliques dans les premiers temps de son administration ; mais, s'il est continué trop longtemps, ces troubles apparaissent. Ils consistent d'abord en rêves, puis lourdeur de tête ; enfin arrivent des vertiges et même des phénomènes oculaires (diplopie, photophobie). La dose de 2 grammes est suffisante pour produire un sommeil durant six, sept et huit heures. Enfin il a paru exercer une influence très-salutaire sur les accès d'angine de poitrine (ce qui, soit dit en passant, semblerait confirmer la théorie nerveuse sur la nature de cette maladie).

L'action puissante de l'uréthane sur la moelle, que les expériences physiologiques faisaient pressentir, trouve sa pleine confirmation dans les résultats donnés par l'emploi de cette substance dans l'incontinence d'urine, affection d'origine essentiellement médullaire dans la grande majorité des cas. Une autre conclusion nous paraît encore se dégager de ces dernières observations, comparées à celles qui se rapportent à l'action hypnotique : c'est la parfaite innocuité du médicament pour le

cerveau, alors qu'il a à agir sur la moelle. En effet, tandis que 2 grammes, chez des hommes de soixante ans, ne peuvent être supportés pendant trois semaines, des enfants prennent pendant plus longtemps des doses relativement plus élevées, sans s'en trouver le moins du monde incommodés.

C'est là un fait qui n'est pas nouveau en thérapeutique, et nous voyons souvent les frictions mercurielles, par exemple, très-bien supportées par des malades atteints de péritonite, à des doses qui donneraient certainement, chez un individu sain, des phénomènes d'intoxication.

Si maintenant nous voulons essayer, d'après les données de l'expérimentation physiologique et clinique, d'établir les indications de l'uréthane, nous dirons qu'il nous semble indiqué :

1° Dans tous les cas où l'on veut agir sur la moelle pour en diminuer l'excitabilité réflexe. C'est là, pour nous, la grande indication de ce médicament ; c'est de ce côté surtout que doivent porter les recherches, qui placeront définitivement l'uréthane dans la thérapeutique ou le feront rejeter.

Indépendamment de l'incontinence d'urine, dans laquelle nous avons nous-même employé l'uréthane avec succès, il est deux autres maladies dont le siége est probablement dans les cellules nerveuses de la moelle et où ce médicament nous paraît devoir donner de bons résultats : nous voulons parler du tétanos et de la chorée médullaire.

Coze avait déjà été amené, par ses expériences sur l'antagonisme de la strychnine et de l'uréthane, à conseiller de remplacer, dans le traitement du tétanos, le chloral par l'uréthane. Nous avons déjà dit, en parlant des actions physiologiques, ce qui nous ferait aussi, dans ce cas, préférer cette dernière substance : c'est qu'elle agit d'abord sur la moelle. Une autre raison doit encore nous faire incliner vers cette méthode : c'est que, lorsque l'uréthane doit agir sur une altération pathologique de la moelle, l'action sur le cerveau est absolument nulle, même si l'administration du médicament est longtemps continuée. Enfin une dernière condition milite encore en faveur de l'uréthane : c'est son faible

pouvoir toxique. Pour notre part, si nous avions à traiter un cas de tétanos, nous n'hésiterions pas à recourir à ce médicament. Nous donnerions d'emblée une dose assez élevée, comme avec le chloral, 6 à 8 gr., et, si les attaques n'étaient pas suspendues, nous l'administrerions de nouveau par gramme jusqu'à leur disparition complète. D'après les expériences de Mairet et Combemale, il faudrait arriver à administrer 1 gr. d'uréthane par kilog. du poids du corps pour atteindre la dose toxique; on n'a, par conséquent, pas à craindre d'arriver jamais à des doses suffisantes pour être nuisibles au malade, tandis que, lorsque l'on administre des 15 et 16 grammes de chloral, il n'est pas toujours sûr qu'il en soit ainsi.

Dans la chorée, lorsque les convulsions deviennent très-intenses, elles peuvent mettre les jours du malade en danger. Dans ces cas, Trousseau avait conseillé la morphine à très-haute dose. Cadet de Gassicourt lui préfère de beaucoup le chloral. Dans ce cas encore, l'uréthane nous semble devoir remplacer le chloral, et, en suivant l'excellente méthode indiquée par cet auteur dans son *Traité des maladies de l'enfance,* pour l'emploi de cette dernière substance, nous croyons que l'on pourrait obtenir de bons résultats.

L'uréthane nous semble encore indiqué dans les convulsions éclamptiques.

2° Comme hypnotique, l'uréthane nous paraît devoir être employé toutes les fois encore que l'insomnie est sous la dépendance d'un trouble médullaire quelconque, comme dans l'observation de Mairet et Combemale que nous avons citée plus haut;

Toutes les fois qu'on voudra éviter les actions secondaires des autres hypnotiques, du chloral en particulier: « Ces trois grands effets du chloral, dit Dujardin-Beaumetz dans son livre sur les nouvelles médications :— décongestionnant de l'axe cérébro-spinal, et par cela même hypnotique; action sur le cœur (c'est un poison cardiaque à haute dose) et effets irritants sur l'estomac, — doivent nous servir de guide dans l'application thérapeutique de cet admirable médicament. Il devra être repoussé chez les malades atteints d'affections cardiaques, et en

particulier chez ceux où il existe des désordres de l'orifice aortique. Vous devrez aussi ne pas user du chloral chez les individus atteints d'affection de l'estomac, car son action irritante locale aggrave singulièrement les dyspepsies, surtout celles à forme irritative. Enfin, dans les affections du pharynx et du larynx, l'administration du chloral par l'estomac devient très-difficile, à cause de la sensation de brûlure que déterminent les potions chloralées à leur passage dans l'arrière-gorge.»

Dans tous ces cas, l'uréthane nous semble indiqué ; chez les cardiaques en particulier, chez lesquels il semble avoir, sans que nous en connaissions encore bien la raison, une action très-bienfaisante sur l'organe malade

Un fait qui indiquera encore l'uréthane se trouve dans ces insomnies tenaces, où tous les hypnotiques s'usent vite et où le médecin doit presque à chaque instant changer ses remèdes, qui ont agi pendant un certain temps et qui, par suite d'une accoutumance de l'économie, ne produisent plus aucun effet. Dans ces cas, on n'aura jamais trop de médicaments hypnotiques.

Enfin une dernière indication serait le cas où l'on ne pourrait faire prendre le médicament par la bouche et où il faudrait recourir aux injections hypodermiques.

Toutes les fois, au contraire, que la cause de l'insomnie résidera uniquement dans le cerveau, et que le chloral ne sera pas contre-indiqué par ailleurs, nous croyons qu'il sera supérieur à l'uréthane.

Comment doit-on employer l'uréthane?

Nous l'avons déjà dit. Si l'on veut lui demander l'action hypnotique, il nous paraît inutile de forcer les doses: 2 gr. nous paraissent suffisants chez l'adulte pour produire le sommeil. Une règle importante est d'administrer le médicament en une seule fois. Comme véhicule, on peut l'incorporer à une potion de 60 gr., composée de 40 gr. d'eau de tilleul ou de laitue, par exemple, et de 20 gr. de sirop de fleurs d'oranger.

Quand on veut agir sur la moelle, il faut employer des doses plus ou moins élevées, suivant les cas, et aussi varier le mode d'administration, suivant les circonstances.

Lorsque l'on emploie l'uréthane comme hypnotique, il faut interrompre de temps en temps son administration, si l'on veut éviter les troubles encéphaliques de nos observations II et III.

Nous ne voulons pas terminer ce travail sans citer deux cas d'intolérance spéciale pour l'uréthane. L'un nous a été communiqué par M. Batlle, l'autre a été observé par nous-même dans son service.

Dans le premier cas, chez une de ses malades occupant un rang élevé dans la société, très-intelligente, ayant des insomnies rebelles cédant seulement au chloral et au bromure de potassium associés, M. Batlle ordonne 2 gr. d'uréthane à prendre en une seule fois, le soir. La malade ne dort pas de toute la nuit. Le lendemain, elle a une perte de la mémoire et de la conscience; elle ne se rend pas bien compte de ses actes. Le médicament est supprimé et tout disparaît.

La seconde malade est une pensionnaire de l'Hôpital général, hystérique, présentant une susceptibilité très-grande à toute action médicamenteuse. On pourra lire, dans la thèse de notre excellent ami le docteur V. Pradal, une observation relative à l'impressionnabilité de cette malade à l'analgésie produite par la cocaïne. Une première injection de 0,01 centig. de cocaïne amène une analgésie assez étendue et durant une demi-journée. Le surlendemain, une injection semblable faite au niveau de l'ombilic amène une anesthésie complète de presque tout le tronc. On peut sonder la malade sans qu'elle sente le passage de la sonde. Cette anesthésie dure vingt heures. A la troisième injection, anesthésie aussi complète, disparaissant seulement au bout de quarante heures. Pendant le temps où nous avons pu l'observer nous-même, deux cuillerées d'une potion de 120 grammes renfermant 30 centig. d'ipéca en infusion la font vomir. Cette malade ne pouvant dormir, on lui fait prendre 2 grammes d'uréthane, qui lui donnent de la pesanteur de tête et de la somnolence continuelle. On descend à 1 gram.: elle ne le supporte pas davantage. 50 centig. donnés après une suspension de deux jours provoquent les mêmes phénomènes. Enfin, le 18, après qu'elle est restée dix jours sans rien prendre, on lui donne de nouveau une potion contenant seulement 25 centig. d'uréthane; elle a

encore des douleurs de tête et des vertiges, qui obligent à suspendre le médicament le lendemain. Le 21, on donne seulement 10 centig., qui n'ont absolument aucune action.

CONCLUSIONS

Physiologie.— 1° L'uréthane agit sur la cellule nerveuse, quelles que soient ses fonctions, où qu'elle se trouve placée, en diminuant son excitabilité réflexe. Cependant, cette action s'exerce surtout sur les cellules de la moelle, puis sur celles du cerveau, très-peu sur celles des ganglions sympathiques ou des plaques terminales des nerfs ;

2° L'uréthane n'a pas d'action irritante locale ;

3° Il abaisse très-légèrement la température ;

4° A faibles doses, il augmente la sécrétion urinaire ;

5° Il est l'antagoniste fonctionnel de la strychnine.

Thérapeutique. — 1° L'uréthane doit être employé toutes les fois que l'on veut diminuer l'excitabilité de la cellule nerveuse médullaire, pathologiquement exagérée.

2° Comme hypnotique, on doit l'employer toutes les fois que l'insomnie est sous la dépendance de troubles du côté des fonctions de la moelle.

3° Toutes les fois encore où les autres hypnotiques sont contre-indiqués, en particulier dans les maladies du cœur et de l'estomac, on doit recourir à l'uréthane.

4° Enfin, lorsque l'on sera obligé d'employer la méthode des injections hypodermiques, c'est encore l'uréthane qui devra être choisi.

BIBLIOGRAPHIE

Dumas. — Annales de chimie et de physique, t. LIV, 1833, p. 232.
Cahours.— Comptes rendus de l'Académie des sciences, 1845, t. XXI, p. 629.
Wurtz.— Comptes rendus de l'Académie des sciences, 1846, t. XXII, p. 503.
— Dictionnaire de chimie pure et appliquée, t. I et III.
Schmiedeberg. — Arch. für expérimentelle Pathologie und Pharmacologie, 1885.
Rumpf. — Arch. für Physiologie, 1884, t. XXXIII. — Untersuchungen über die Warmeregulation im der Narkose und im Schlafe.
Jolly. — Jahresbericht der Pharmacotherapie, 1885, p. 139.
Von Jacksch. — Urethan, ein neues Hypnoticum. (Wiener mediz. Blaetter, 1885 pp. 33 et 34).
Riegel. — Deutsch. med. Wochenschrift, 1885, n° 48, p. 824.
G. Sticker. — Wiener med. Blaetter, 1885, n° 33.
Grasset. — Semaine médicale, 1885, p. 411.
R. Saundry. — The Lancet, 19 décembre 1885.
E. Merck. — Moniteur du praticien, décembre 1885.
Takahaschi. — Centralblatt für klinische Medizine, 1885, p. 884.
Gazette médicale de Paris. — Numéros du 24 octobre 1885 et 24 avril 1886.
Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie de Paris.— Numéros des 22 janvier et 5 mars 1886.
Bulletins et Mémoires de la Société de thérapeutique. — Séance du 27 janvier 1886.
Myrtle. — The British medical Journal, 20 février 1886, p. 343.
Georges Foy. — The Medical Press, 3 mars 1886.
Eloy. — Union Médicale, n° 36, 14 mars 1886.
Huchard. — Action hypnotique de l'uréthane. (Bulletin de thérapeutique, 15 avril 1886).
Mairet et Combemale.— Comptes rendus de la Société de biologie. (Séances des 11 et 18 mars 1886).
— Comptes rendus de l'Académie des sciences. (Séance du 5 avril 1886).
— Montpellier médical, mai 1886, p. 405, et juin 1886, p. 509.
Coze. — Bulletin de thérapeutique, 30 avril 1886.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 24 juin 1886.
Le Doyen,
A. CASTAN.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 25 juin 1886.
Le Recteur de l'Académie,
correspondant de l'Institut,
G. CHANCEL.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque!